

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07K 5/06, A61K 38/05		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/30687
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 16. November 1995 (16.11.95)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/01691		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, HU, JP, KR, KZ, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, UA, UZ, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SB).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 4. Mai 1995 (04.05.95)		DE Vorläufig ... <i>zitionalem Recherchenbericht. der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen röffentlichung wird wiederholt falls Änderungen</i>	
(30) Prioritätsdaten: P 44 16 255.3 7. Mai 1994 (07.05.94) P 44 45 939.4 22. December 1994		84	
(71) Anmelder (nur für AT BE BG BY CH CN FR GR HU IT JP KR KZ LT LU LV M RO RU SE SI SK UA UZ VN): BOEHRINGER KG (DE/DE); Postfach 200, D-55216 (DE).			
(71) Anmelder (nur für AU CA GB IE NZ SG): GELHEIM INTERNATIONAL GMBH 200, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).			
(72) Erfinder: SCHNORRENBERG, Gerd; Ernst-Ludwig-Strasse 66a, D-55435 Gau-Algesheim (DE). ESSER, Franz; Posener Strasse 30, D-55218 Ingelheim am Rhein (DE). DOLLINGER, Horst; Kiefenstrasse 30c, D-55218 Ingel- heim am Rhein (DE). JUNG, Birgit; Schlossbergstrasse 37, D-55411 Bingen am Rhein (DE). SPECK, Georg; In der Bitz 10, D-55218 Ingelheim am Rhein (DE). BUERGER, Erich; Leipzigstrasse 7a, D-55411 Bingen am Rhein (DE).			
(54) Title: NEUROKININE (TACHYKININE) ANTAGONISTS			
(54) Bezeichnung: NEUROKININ (TACHYKININ)-ANTAGONISTEN			
(57) Abstract			
<p>The invention concerns new amino acid derivatives of general formula (I): $R^1-R^{11}-A^1-B$, and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein the group B represents $-A^2-NR^2R^3$ or R^5, $R^1, A^1, A^2, R^2, R^3, R^5$ and R^{11} having the meanings indicated in the description. The invention also concerns the production and use of these compounds. The new compounds are valuable neurokinin (tachykinine) antagonists.</p>			
(57) Zusammenfassung			
<p>Die Erfindung betrifft neue Aminosäurederivate der allgemeinen Formel I, $R^1-R^{11}-A^1-B$ und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, worin die Gruppe B-$A^2-NR^2R^3$ oder R^5 ist, worin $R^1, A^1, A^2, R^2, R^3, R^5$ und R^{11} die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen besitzen sowie deren Herstellung und Verwendung. Die neuen Verbindungen sind wertvolle Neurokinin (Tachykinin)-Antagonisten.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

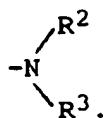
NEUROKININ (TACHYKININ) - ANTAGONISTEN

Die Erfindung betrifft neue Aminosäurederivate der allgemeinen Formel I



worin B die Gruppe $- A^2 - NR^2R^3$ oder R^5 ist, und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen. Die Verbindungen sind wertvolle Neurokinin (Tachykinin)-Antagonisten.

In den europäischen Patentanmeldungen EP 394 989 und EP 443 132 und in WO 94/05 693 werden Peptide mit Neurokinin antagonistischer Wirkung beschrieben. Die erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden sich von diesen Peptiden wesentlich in den Gliedern R^1 , A^2 , R^5 und



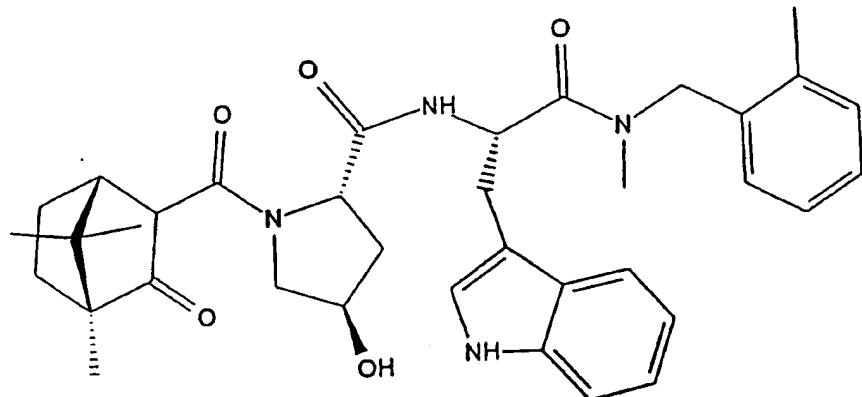
Die in dieser Beschreibung und den Ansprüchen für die Aminosäuren verwendeten Abkürzungen entsprechen dem üblichen Dreibuchstabencode wie er z.B. in Europ. J. Biochem., 138, 9 (1984) beschrieben ist. Die übrigen Abkürzungen werden nachfolgend erklärt:

Boc	=	t-Butoxycarbonyl
Bzl	=	Benzyl
CDI	=	Carbonyldiimidazol
Cha	=	3-Cyclohexylalanin
DCCI	=	Dicyclohexylcarbodiimid
DCH	=	Dicyclohexylharnstoff
HOBT	=	1-Hydroxybenztriazol
Hpa	=	Homophenylalanin
Hyp	=	(2S,4R)-Hydroxyprolin
Pal	=	3-(1-Pyrrolyl)alanin
THF	=	Tetrahydrofuran
TFA	=	Trifluoressigsäure
Z	=	Benzyloxycarbonyl
Me	=	Methyl
Ac	=	Acetyl
Et	=	Ethyl
DMF	=	Dimethylformamid
DPPA	=	Diphenylphosphorylazid
PPA	=	Polyphosphorsäure
RT	=	Raumtemperatur
Mtr	=	4-Methoxy-2,3,6-trimethylbenzolsulfonyl
Trp(for)=	=	formylgeschütztes Triptophan
Met(0)	=	Methionin, worin S zum Sulfoxid oxidiert ist.
Bum	=	N(π)-tert. butoxymethyl

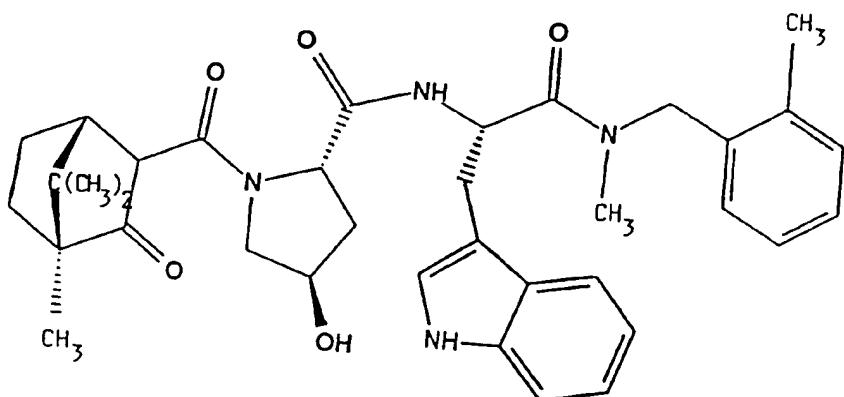
Der Ausdruck Aminosäure umfaßt (falls im folgenden Text nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist) natürliche und unnatürliche Aminosäuren, sowohl der D- als auch der L-Form, insbesondere α -Aminosäuren, sowie deren Isomere.

Wenn eine Aminosäure ohne Präfix angegeben ist (z.B. Orn) steht diese Angabe für die L-Form der Aminosäure. Die D-Form wird ausdrücklich angegeben.

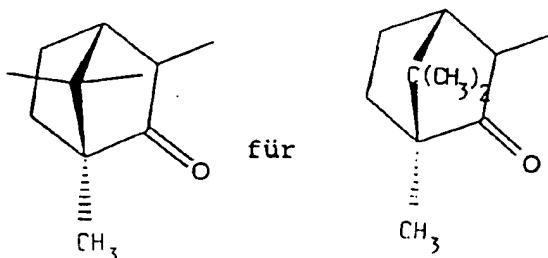
Für die Darstellung der Formeln wird eine vereinfachte Darstellung verwendet. Dabei werden in der Darstellung von Verbindungen alle CH_3 -Substituenten jeweils durch einen Bindungsstrich dargestellt, so steht zum Beispiel



für



In Darstellungen von Gruppen (z.B. von R^1 oder A^2) werden CH_3 -Gruppen in der Gruppe ausgeschrieben. Nur die Gruppen, die von Camphercarbonsäure und ihren Derivaten abgeleitet sind, werden die an das Brückenkohlenstoffatom gebundenen CH_3 -Gruppen durch Bindungsstriche dargestellt, so steht z.B. die Gruppe (R^1)



Die Erfindung betrifft neue Aminosäurederivate der allgemeinen Formel I

$R^1 - R^{11} - A^1 - B$ (I)

und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, worin

R^1 einen gesättigten oder teilweise gesättigten 6-Ring bedeutet, der aus 6 C-Atomen oder 5 C-Atomen und je einem O- oder N-Atom besteht, der in 2- oder 3-Stellung zu R^{11} eine Sauerstofffunktion trägt, die = 0, -OH oder $-O-(C_1-C_4\text{-Alkyl})$ ist,

wobei der Ring zusätzlich eine $-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$, $-C(C_2H_5)_2-$ oder $-CH_2-CH_2$ -Brücke enthalten kann,

oder zusätzlich zu dieser Brücke eine Bindung zwischen zwei nicht benachbarten C-Atomen enthalten kann,

und der so unverbrückte oder verbrückte Ring zusätzlich durch 1 bis 5 (C_1-C_3)-Alkylgruppen substituiert sein kann;

R^{11} $-C(O)-$, $-CH_2-C(O)-$, $-SO_2-$ oder $-CH_2-SO_2-$ bedeutet;

A^1 D- oder L-Alanin (Ala), (D- oder L-Valin (Val), D- oder L-Leucin (Leu), D- oder L-isoLeucin (Ile), D- oder L-Serin (Ser), D- oder L-Threonin (Thr), D- oder L-alloThreonin, D- oder L-Cystein (Cys), D- oder L-Methionin (Met), D- oder L-Phenylalanin (Phe), D- oder L-Tryptophan

(Trp), N-Formyl geschütztes Trp, D- oder L-Tyrosin (Tyr), D- oder L- Prolin (Pro), D- oder L-Didehydoprolin (Δ Pro) wie beispielsweise 3,4-Didehydoprolin (Δ (3,4)-Pro), D- oder L-Hydroxyprolin (Pro(OH)) wie beispielsweise 3-Hydroxyprolin (Pro(3OH)) und 4-Hydroxyprolin (Pro(4OH)), D- oder L-Azetidin-2-carbonsäure (Azt), D- oder L-Thioprolin (Tpr), D- oder L- Aminoprolin (Pro(NH₂)) wie beispielsweise 3-Aminoprolin (Pro(3NH₂)) und 4-Aminoprolin (Pro(4NH₂)), D- oder L- Pyroglutaminsäure (pGlu), D- oder L-2-Aminoisobuttersäure (Aib), D- oder L-2,3-Diaminopropionsäure, D- oder L-2,4-Diaminobuttersäure, D- oder L-Glutaminsäure (Glu), D- oder L-Asparaginsäure (Asp), D- oder L-Glutamin (Gln), D- oder L-Asparagin (Asn), D- oder L-Lysin (Lys), D- oder L-Arginin (Arg), D- oder L-Histidin (His), D- oder L-Ornithin (Orn), D- oder L-Hydroxypiperidincarbonsäure wie beispielsweise 5-Hydroxypiperidin-2-carbonsäure, D- oder L-Mercaptoprolin (Pro(SH)) wie beispielsweise 3-Mercaptoprolin (Pro(3SH)) und 4-Mercaptoprolin (Pro(4SH)), Tpr(O), Met(O), Tpr(O₂) oder Met(O₂), bedeutet und deren geometrische Isomere, wobei enthaltene Hydroxy- und Aminogruppen durch übliche Schutzgruppen (z.B. Acyl, Carbamoyl oder Aralkyl (insbesondere Benzyl) geschützt sein können;

B die Gruppe - A² - NR²R³ - oder -R⁵ ist;

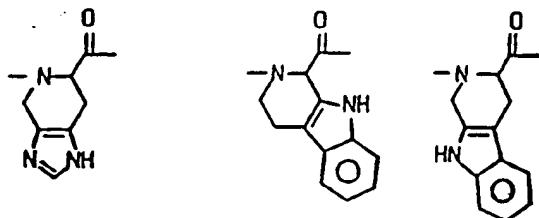
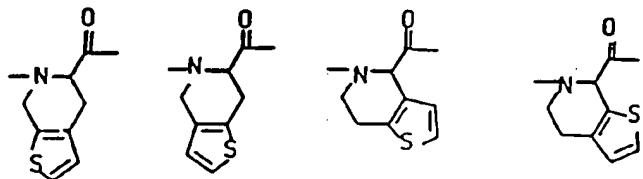
A² eine lipophile α -Aminosäure ist, die eine Phenyl-, 1-, 2- oder 3-fach substituierte Phenyl-, Heteroaryl-, Cyclohexyl- oder Cyclopentylgruppe, eine Naphthylgruppe oder eine Mono- oder Di-C₁₋₃-alkylaminogruppe enthält, und diese Ringgruppe bzw. Aminogruppe durch eine 1- bis 8-gliedrige Kette vom Backbone der Aminosäure getrennt ist, (wobei die Substituenten der Phenylgruppe unabhängig voneinander Halogen, Trihalogenomethyl, Alkoxy, Alkyl, Cyano oder 1-Pyrrolidinyl sind und wobei in der 1- bis 8-gliedrigen Kette die Glieder der Kette -CHR⁴, -C(O)-, -O-, -S- und/oder -NR⁴- sein können, die so angeordnet sind, daß sich eine der folgenden 3 Kettenarten ergibt
-(CHR⁴)₁₋₈
-(CHR⁴)_{0-p}-G¹-(CHR⁴)_{0-q}
-(CHR⁴)_{1-p}-G²-(CHR⁴)_{0-q}
worin G¹ -C(O)O- oder -C(O)-NR⁴- ist, G² -O-, -S-, -NR⁴-C(O)-O-, -NR⁴-C(O)-, -NR⁴-C(O)-NR⁴- oder -O-C(O)-NR⁴- ist und p und q ganze Zahlen von 1 bis 6 sind, die so gewählt werden, daß die Gesamtzahl der Kettenglieder 1 bis 8 ist,
und R⁴ für Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Aralkyl steht, wobei Aryl für Phenyl, 1-, 2- oder 3-fach substituiertes Phenyl oder Naphthyl steht; die Substituenten der Phenylgruppe unabhängig voneinander Halogen, Trihalogenomethyl, Alkoxy, Alkyl oder Cyano sind; und die Alkylgruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält;

(wobei, wenn eine Kette mehr als eine -CHR⁴-Gruppe enthält, nur in einer dieser -CHR⁴-Gruppen R⁴ Alkyl, Aryl oder Aralkyl sein kann)

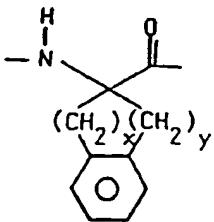
oder

A² Leu, Ile, Nle, Val, Met

oder eine der Gruppen

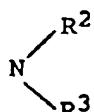


und

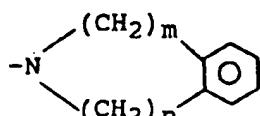


(worin x und y unabhängig voneinander 1 oder 2 sind) ist;

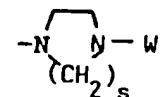
R² und R³ unabhängig voneinander Alkyl, Arylalkyl, Heteroaryl oder Hydroxy bedeuten (worin Aryl für Phenyl, 1, 2 oder 3-fach substituiertes Phenyl oder Naphthyl steht; die Substituenten der Phenylgruppe unabhängig voneinander Halogen, Trihalogenomethyl, Alkoxy, Alkyl, Alkylthio, Hydroxy, Nitro, Trifluormethoxy, Dialkylamino oder Cyano sind oder 2 benachbarte Positionen der Phenylgruppe durch -O-(CH₂)₁ oder 2-O- verbunden sind; Heteroaryl für Indolyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Imidazolyl oder Thienyl steht; und die Alkyl- bzw. Alkoxygruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält) oder die Gruppe



einen Ring der allgemeinen Formel

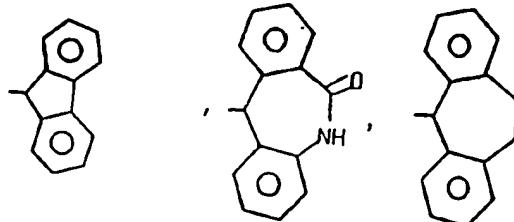


oder

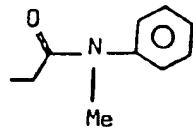


bedeuten, worin m und n je 0, 1, 2 oder 3 sind, wobei deren Summe 2, 3, 4 oder 5 ergibt, s 2 oder 3 ist,

W die Gruppe

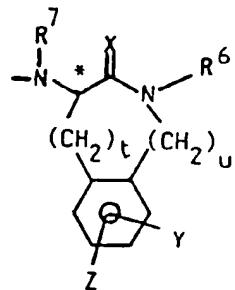


$(\text{CH}_2)_{0-2}\text{-Aryl}$, $\text{CH}(\text{Aryl})_2$, Cyclopentyl,
 $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{-Cyclohexyl}$, Pyridyl oder



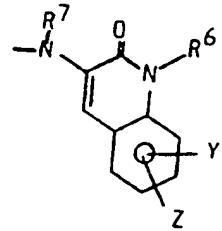
ist, (worin Aryl für Phenyl, 1, 2 oder 3-fach substituiertes Phenyl oder Naphthyl steht; die Substituenten der Phenylgruppe unabhängig voneinander Halogen, Trihalogenomethyl, Alkoxy, Alkyl, Cyano, Hydroxy, Nitro, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ oder Alkylthio sind oder 2 benachbarte Positionen der Phenylgruppe durch $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{O}-$ verbunden sind und Alkyl 1 bis 3 C-Atome enthält);

R^5 für ein Amin der Formel



II

oder



III

steht, worin

R^6 für Aralkyl, Diarylalkyl (in diesen Gruppen ist Aryl Phenyl oder Naphthyl und Alkyl (C_1-C_5)-Alkyl)), Heteroaryl- (C_1-C_5) -alkyl (worin Heteroaryl 2-, 3- oder 4-Pyridyl oder 2- oder 3-Thienyl ist), Phenylamino- (C_1-C_5) -alkyl, Naphthylamino- (C_1-C_5) -alkyl oder N-Phenylalkylpiperidinyl (worin die angeführten Phenylgruppen unsubstituiert sind oder 1, 2 oder 3 Substituenten enthalten, die unabhängig voneinander (C_1-C_5)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, (C_1-C_5)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy, Dimethylamin, Halogen, Trifluormethyl, -CN oder OCF_3 sind) steht;

R_7 für Wasserstoff oder (C_1-C_5) -Alkyl steht;

X für 0 oder H_2 steht;

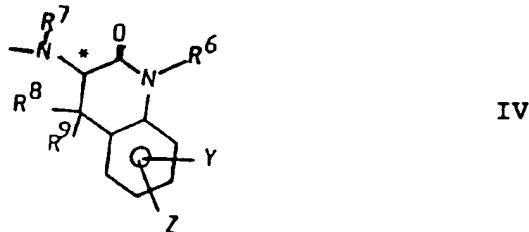
Y und Z unabhängig voneinander für Wasserstoff (C_1-C_5)-Alkyl, (C_1-C_5)-Alkoxy, Benzyloxy (worin die Phenylgruppe unsubstituiert ist oder 1, 2 oder 3 Substituenten enthält, die unabhängig voneinander (C_1-C_5)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, (C_1-C_5)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy, Dimethylamin, Halogen, Trifluormethyl, -CN oder OCF_3 sind), OCF_3 , Halogen, CF_3 , CN, CH_2NH_2 , $CONH_2$,

N-(C₁-C₅-Alkyl)₂,
 NH-(C₁-C₄)-alkylcarbonyl,
 N-(C₁-C₅)-Alkyl-N-(C₁-C₄)-alkylcarbonyl,
 NH₂ oder NH-(C₁-C₅)-Alkyl stehen oder wenn Y
 und Z vicinal zueinander stehen, diese zusammen
 -OCH₂O-, OCH₂CH₂O- oder (CH)₄ bedeuten;

t und u eine der folgenden Bedeutungen haben

- (a) t und u null
- (b) t eins und u null
- (c) t und u je eins
- (d) t zwei und u null;

und wenn t eins und u null ist, R⁵ auch für ein Amin der Formel IV



steht, worin

R⁶, R⁷, Y und Z die oben genannte Bedeutung haben und

R⁸ für Wasserstoff steht und R⁹ für Hydroxy, (C₁-C₅)-Alkoxy, Phenyl-(C₁-C₅)-alkyloxy, Naphthyl-(C₁-C₅)-alkyloxy oder (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl, oder worin

R⁸ und R⁹ zusammen für Sauerstoff oder -OCH₂CH₂O- stehen;

und die Chiralität an C* R oder S bedeuten kann.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind wertvolle Neurokinin (Tachykinin)-Antagonisten, die sowohl Substanz P-Antagonismus, als auch Neurokinin A- bzw. Neurokinin-B-antagonistische Eigenschaften besitzen. Sie sind nützlich zur Behandlung von und zur Vorbeugung gegenüber Neurokinin-vermittelten Krankheiten.

Verbindungen der allgemeinen Formel I können Säuregruppen besitzen, hauptsächlich Carboxylgruppen, oder phenolische Hydroxygruppen, und/oder basische Gruppen wie z.B. Guanidino- oder Aminofunktionen.

Verbindungen der allgemeinen Formel I können deshalb entweder als innere Salze, als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren anorganischen Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Sulfonsäure oder organischen Säuren (wie beispielsweise Maleinsäure, Fumarsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Essigsäure) oder als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren Basen wie Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxiden oder Carbonaten, Zink- oder Ammoniumhydroxiden oder organischen Aminen wie z.B. Diethylamin, Triethylamin, Triethanolamin u.a. vorliegen.

Die Chiralitätszentren in den neuen Aminosäurederivate können jeweils R-, S- oder R,S-Konfiguration besitzen.

Unter dem in der Definition von R¹ verwendeten Ausdruck "teilweise gesättigter 6-Ring" wird ein 6-Ring verstanden, der zwei Doppelbindungen oder vorzugsweise eine Doppelbindung enthält.

Der in der Definition von R¹ beschriebene verbrückte oder unverbrückte Ring kann 1 bis 5 (C₁-C₃)-Alkylgruppen (vorzugsweise Methylgruppen) enthalten. Dabei ist zu beachten, daß diese Alkylgruppen jeweils ein oder zwei H-Atome der den Ring bildenden CH₂-Gruppen ersetzen und

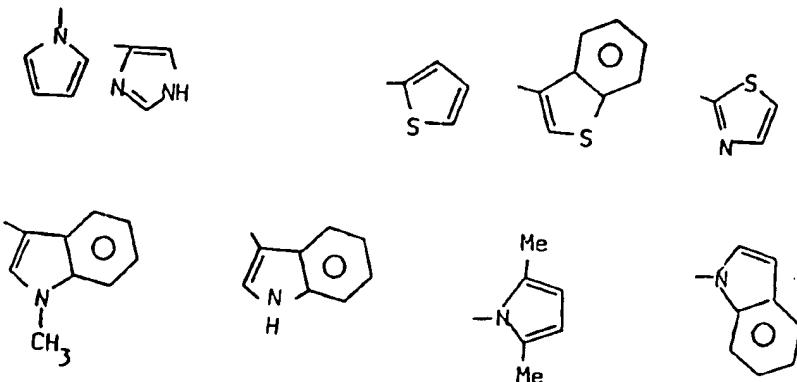
in zwei benachbarten CH_2 -Gruppen maximal 3 H-Atome durch Alkylgruppen ersetzt werden. Daraus ergibt sich, daß die in z.B. Verbindung 1 enthaltene Gruppe R^1 maximal 5 Alkylgruppen im Ring (zusätzlich zu den beiden Methylgruppen der Brücke) enthält und die in Verbindung 22 enthaltene Gruppe R^1 maximal 4 Alkylgruppen enthält.

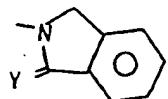
Die genannte Brücke verbindet vorzugsweise Positionen 1 und 4, 2 und 5 oder insbesondere 3 und 6, bezogen auf die Position 1 des Ringes, die mit R^{11} verbunden ist.

Vorzugsweise verbindet die Brücke 2 C-Atome des Ringes. Falls R^1 ein heterocyclischer Ring ist, der N enthält, ist R^1 vorzugsweise über ein C-Atom mit R^{11} verbunden.

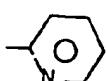
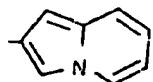
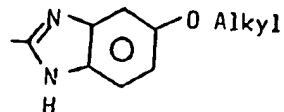
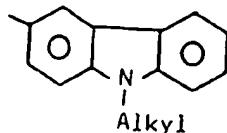
Der in der Definition von A^2 enthaltene Ausdruck "Heteroarylgruppe" steht für ein mono-, bi- oder tricyclisches aromatisches Ringsystem, das 1 oder 2 Heteroatome enthält, nämlich ein oder zwei Stickstoffatome oder ein Stickstoffatom und ein Schwefelatom. Die Gruppe kann gewünschtenfalls 1 oder 2 Substituenten ($\text{C}_{1-3}\text{Alkyl}$) oder eine Oxogruppe oder eine Alkoxygruppe enthalten.

Beispiele geeigneter Heteroarylgruppen sind





Y = H₂ oder O



Es ist zu beachten, daß die oben angegebenen Heteroarylgruppen auch in anderen Positionen als die angegebenen an die Kette gebunden sein können.

Die in A² enthaltene "1 bis 8 gliedrige Kette" besteht, wie oben ausgeführt worden ist, aus ein bis 8 Gliedern, worunter folgende Gruppen verstanden werden: -CHR⁴-, -C(O)-, -O-, -S-, -NR⁴-. Die Kette ist an das α -Kohlenstoffatom der Aminosäure (A²) gebunden.

R⁴ steht (wie oben angegeben ist) für Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Aralkyl, vorzugsweise ist R⁴ Wasserstoff, Methyl oder Phenyl.

Beispiele von geeigneten Ketten sind

-(CH₂)₁₋₄-
 -CH₂-O-CH₂- , -CH₂-O-
 -CH₂-S-CH₂- , -CH₂-S-
 -CH(CH₃)-O-CH₂- , -CH(CH₃)-O-
 -(CH₂)₁₋₂-C(O)-O-CH₂- , -C(O)-NH-
 -(CH₂)₄-NH-C(O)-O-CH₂-
 -CH₂-C(O)-NH-
 -CH₂-C(O)-NH-CH₂-
 -CH₂-C(O)-N(CH₃)-CH₂-
 -CH₂-C(O)-O-

-CH₂-NH-C(O)-CH₂-
-CH₂-NH-C(O)-O-
-CH₂-NH-C(O)-O-CH₂-
-CH₂-NH-C(O)-NH-
-(CH₂)₂-C(O)-NH-(CH₂)₂-
-(CH₂)₄-NH-C(O)-CH₂-
-(CH₂)₃-NH-C(O)-O-CH₂-

Vorzugsweise enthält die Kette 1 bis 5, insbesondere 1 bis 4 Glieder.

Von den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sind solche bevorzugt, worin

R¹ und R¹¹ wie oben definiert sind,

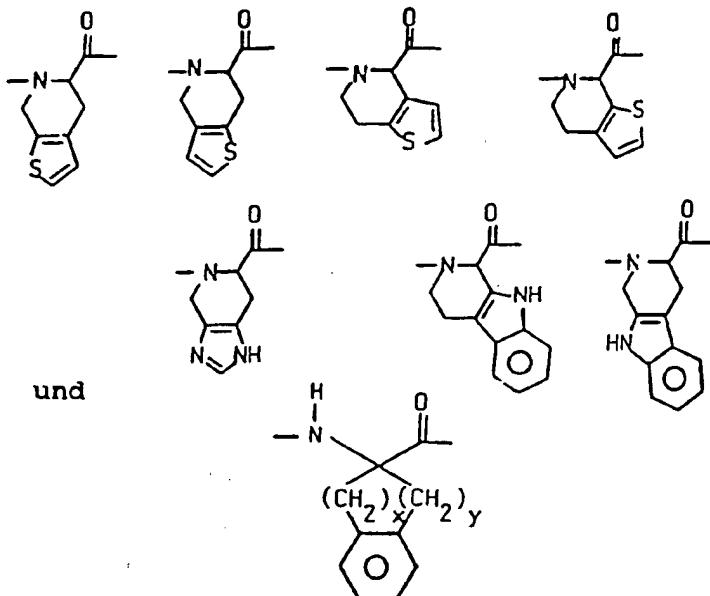
A¹ D- oder L-Alanin (Ala), (D- oder L-Valin (Val), D- oder L-Leucin (Leu), D- oder L-isoLeucin (Ile), D- oder L-Serin (Ser), D- oder L-Threonin (Thr), D- oder L-alloThreonin, D- oder L-Cystein (Cys), D- oder L-Methionin (Met), D- oder L-Phenylalanin (Phe), D- oder L-Tryptophan (Trp), N-Formyl geschütztes Trp, D- oder L-Tyrosin (Tyr), D- oder L- Prolin (Pro), D- oder L-Didehydoprolin (Δ Pro) wie beispielsweise 3,4-Didehydoprolin (Δ (3,4)-Pro), D- oder L-Hydroxyprolin (Pro(OH)) wie beispielsweise 3-Hydroxyprolin (Pro(3OH)) und 4-Hydroxyprolin (Pro(4OH)), D- oder L-Azetidin-2-carbonsäure (Azt), D- oder L-Thioprolin (Tpr), D- oder L- Aminoprolin (Pro(NH₂)) wie beispielsweise 3-Aminoprolin (Pro(3NH₂)) und 4-Aminoprolin (Pro(4NH₂)), D- oder L- Pyroglutaminsäure

(pGlu), D- oder L-2-Aminoisobuttersäure (Aib), D- oder L-2,3-Diaminopropionsäure, D- oder L-2,4-Diaminobuttersäure, D- oder L-Glutaminsäure (Glu), D- oder L-Asparaginsäure (Asp), D- oder L-Glutamin (Gln), D- oder L-Asparagin (Asn), D- oder L-Lysin (Lys), D- oder L-Arginin (Arg), D- oder L-Histidin (His), D- oder L-Ornithin (Orn), D- oder L-Hydroxypiperidincarbonsäure wie beispielsweise 5-Hydroxypiperidin-2-carbonsäure, D- oder L-Mercaptoprolin (Pro(SH)) wie beispielsweise 3-Mercaptoprolin (Pro(3SH)) und 4-Mercaptoprolin (Pro(4SH)), Tpr(O), Met(O), Tpr(O₂) oder Met(O₂), bedeutet und deren geometrische Isomere, wobei enthaltene Hydroxy- und Aminogruppen durch übliche Schutzgruppen (z.B. Acyl, Carbamoyl oder Aralkyl (insbesondere Benzyl) geschützt sein können;

und wenn B die Gruppe - A² - NR²R³ ist

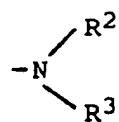
A² eine lipophile Aminosäure ist, die eine Phenyl-, 1-, 2- oder 3-fach substituierte Phenyl-, Heteroaryl-, Cyclohexyl- oder Cyclopentylgruppe oder eine Mono- oder Di-C₁₋₃-alkylaminogruppe enthält, und diese Ringgruppe bzw. Aminogruppe durch eine 1- bis 8-gliedrige Kette vom Backbone der Aminosäure getrennt ist, (wobei die Substituenten der Phenylgruppe unabhängig voneinander Halogen, Trihalogenomethyl, Alkoxy, Alkyl, Cyano oder 1-Pyrrolidinyl sind und die Kette wie in Anspruch 1 definiert ist) oder A² Leu, Ile, Nle, Val, Met

oder eine der Gruppen



(worin x und y unabhängig voneinander 1 oder 2 sind) ist;

R^2 und R^3 unabhängig voneinander Alkyl, Arylalkyl, Heteroaryl oder Hydroxy bedeuten (worin Aryl für Phenyl, 1, 2 oder 3-fach substituiertes Phenyl oder Naphthyl steht; die Substituenten der Phenylgruppe unabhängig voneinander Halogen, Trihalogenomethyl, Alkoxy, Alkyl oder Cyano sind; Heteroaryl für Indolyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Imidazolyl oder Thienyl steht; und die Alkyl- bzw. Alkoxygruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält) oder die Gruppe

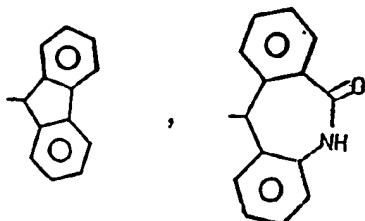


einen Ring der allgemeinen Formel



bedeuten, worin m, n und s wie in Anspruch 1 definiert sind, und

W die Gruppe



-(CH₂)₀₋₂-Aryl, CH(Aryl)₂, Cyclopentyl oder (CH₂)₀₋₂-Cyclohexyl

ist, (worin Aryl für Phenyl, 1, 2 oder 3-fach substituiertes Phenyl oder Naphthyl steht; die Substituenten der Phenylgruppe unabhängig voneinander Halogen, Trihalogenomethyl, Alkoxy, Alkyl oder Cyano sind).

Von den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel Ia

R¹ - R¹¹ - A¹ - A² - NR²R³

Ia

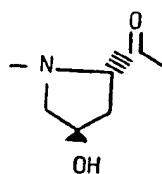
sind solche bevorzugt worin

R¹ und R¹¹ wie oben definiert sind

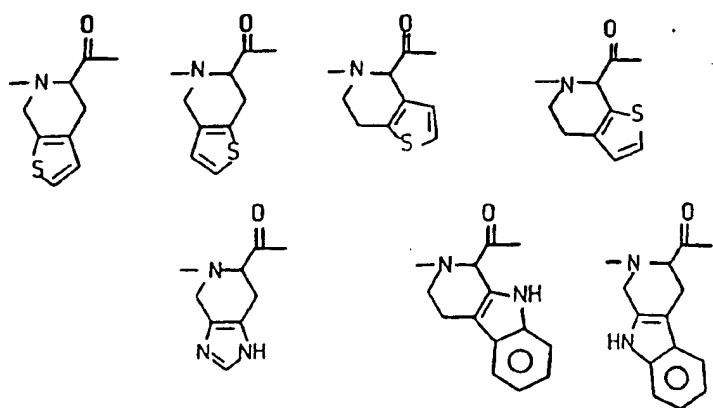
und/oder

A¹ eine Aminosäure ist, die eine oder 2 polare funktionelle Gruppe(n) in der Seitenkette trägt, wie OH, COOH, NH₂, Guanidin, CONH₂, SH; insbesondere worin

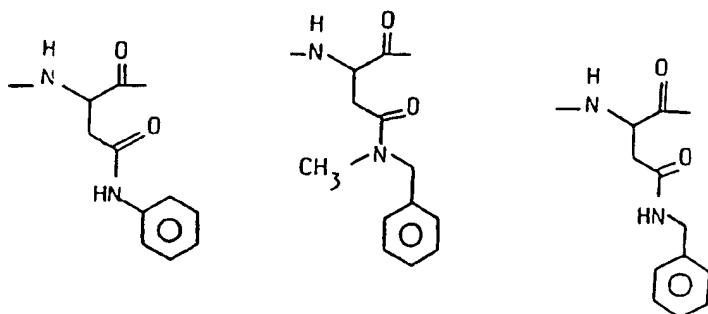
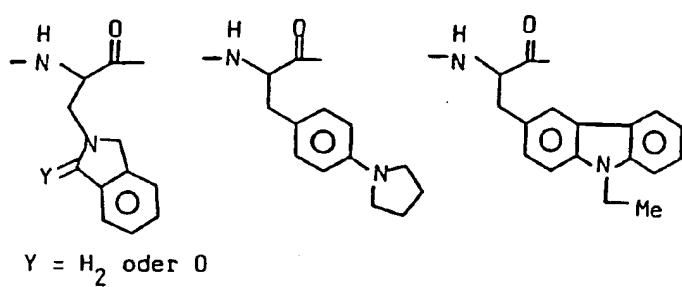
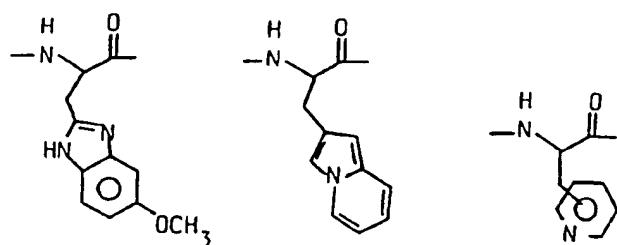
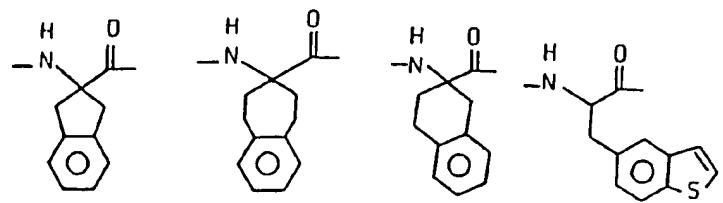
die funktionelle Gruppe in der Seitenkette von A¹ OH ist und/oder worin A¹ Pro, 4-Hydroxyprolin, 3-Hydroxyprolin, Ser, Thr, Trp(For) oder Tyr ist; vorzugsweise 4-Hydroxyprolin mit 2-S-Konfiguration ist, insbesondere



und /oder worin A² für eine acyclische oder cyclische Aminosäure wie (O-Benzyl)Ser, (O-subst. Benzyl)Ser, (O-Benzyl)Thr, Cyclohexylalanin, Homophenylalanin, 3-(1-Pyrrolyl)- alanin, 3-(2,5-Dimethyl-1-pyrrolyl)alanin, 3-(1-Indolyl)alanin, 2-Amino-4-(1-Pyrrolyl)- buttersäure, 2-Amino-5-(1-Pyrrolyl)valeriansäure, 2-Amino-6-(1-Pyrrolyl)capronsäure, Leu, Lys(Z), 3-(2-Thienyl)alanin, 3-(3-Benzothienyl)alanin, 3-(1-Isoindolinonyl)alanin, (O-Benzyl)Asp, (O-Benzyl)Glu, Trp, (N-Me)Trp, His, 3-(2-Thiazolyl)-alanin, oder 3-Dimethylamino-alanin, -(O-Methyl)Tyr, 2-Naphthylalanin,



20

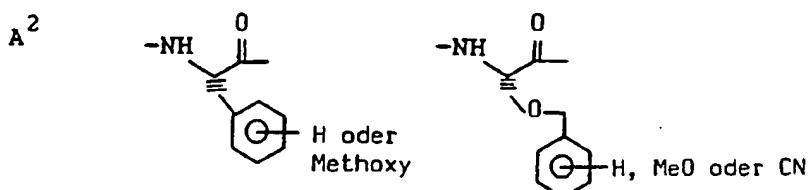


ist,

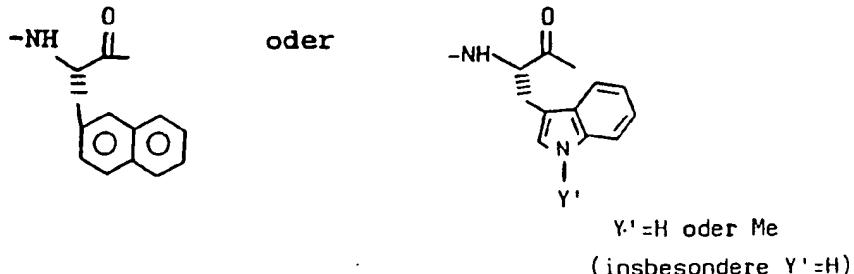
wobei die in den Aminosäuren enthaltenen Phenylgruppen 1-, 2- oder 3-fach substituiert sein können und die Substituenten unabhängig voneinander Halogen, Trihalogenomethyl, Alkoxy, Alkyl oder Cyano sind, die Alkyl- bzw. Alkoxygruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält;

und wobei die angegebenen Aminosäuren vorzugsweise in S-Konfiguration vorliegen;

besonders hervorzuheben sind Verbindungen worin



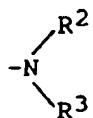
oder vorzugsweise



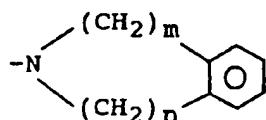
ist;

und/oder worin R^2 und R^3 unabhängig voneinander Methyl, Benzyl, Phenethyl (wobei die darin enthaltenen Phenylgruppen durch eine oder zwei Methyl- oder Methoxygruppen substituiert sind) oder Pyridylmethyl ist;

vorzugsweise Verbindung worin R² Methyl ist und R³ Benzyl oder Alkoxybenzyl ist, insbesondere worin R³ 2-Methylbenzyl ist; oder worin die Gruppe

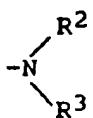


einen Ring

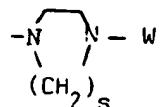


bedeutet, worin m 1 ist und n 1 oder 2;

oder worin die Gruppe



einen Ring



bedeutet, worin s 2 oder 3 ist (vorzugsweise 2) und W wie oben definiert ist;

vorzugsweise worin W

Cyclohexyl, Phenyl, $\text{CH}(\text{Phenyl})_2$, Naphthyl oder Pyridyl ist, worin die Phenylgruppen substituiert sind;

worin wenn W Phenyl ist, dieses vorzugsweise monosubstituiert ist durch $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ Halogen, Alkoxy, Alkyl, Cyano, Hydroxy, Nitro, oder Alkylthio, insbesondere durch Methoxy, Chlor, Methyl, Ethyl, Cyano, Hydroxy, Nitro oder Methylthio, vorzugsweise durch Methoxy, Chlor, Methyl, Cyano oder Methylthio, wobei der Substituent der Phenylgruppe vorzugsweise in Position 2 ist und wenn W die Gruppe $-\text{CH}(\text{Phenyl})_2$ ist, die Phenylgruppe je durch ein Halogen substituiert sind, vorzugsweise durch Fluor, wobei in der $-\text{CH}(\text{Phenyl})_2$ -gruppe die beiden Phenylgruppen vorzugsweise identisch substituiert sind, vorzugsweise in p-Stellung.

Von den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel Ib

$\text{R}^1 - \text{R}^{11} - \text{A}^1 - \text{R}^5$

Ib

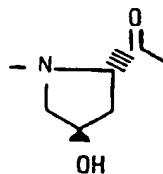
sind solche bevorzugt worin

R¹ und R¹¹ wie oben definiert sind

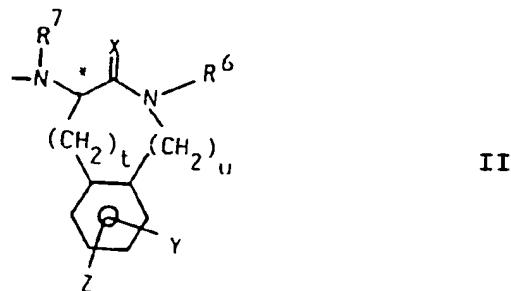
und/oder

A¹ eine Aminosäure ist, die eine oder 2 polare funktionelle Gruppe(n) in der Seitenkette trägt, wie OH, COOH, NH₂, Guanidin, CONH₂, SH; insbesondere worin

die funktionelle Gruppe in der Seitenkette von A¹ OH ist und/oder worin A¹ Pro, 4-Hydroxyprolin, 3-Hydroxyprolin, Ser, Thr, Trp(For) oder Tyr ist; vorzugsweise 4-Hydroxyprolin mit 2-S-Konfiguration ist, insbesondere



Von den erfindungsgemäßen Verbindungen sind solche bevorzugt, worin R⁵ eine Gruppe der allgemeinen Formel II

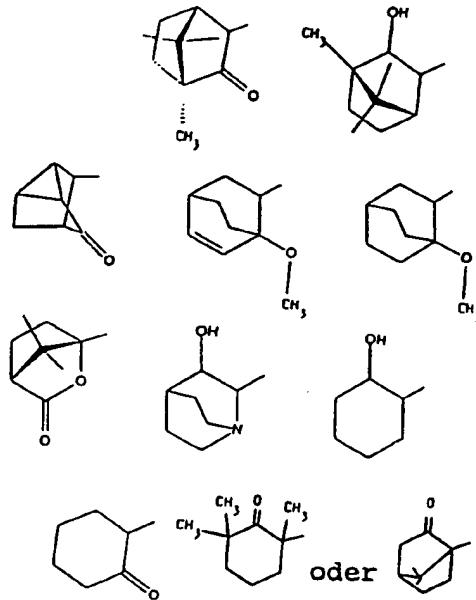


ist, insbesondere solche, worin t eins und u null oder t zwei und u null oder t und u je eins ist, und R^6 , R^7 , X , Y und Z wie oben definiert sind.

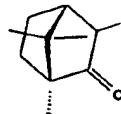
Hervorzuheben sind solche Verbindungen, worin R^6 Benzyl oder Methoxybenzyl ist und/oder worin R^7 Wasserstoff ist und/oder worin X Oxo ist und/oder worin Y und Z unabhängig voneinander Methoxy, Wasserstoff, CF_3 oder tert. Butyl sind oder zusammen $-(CH)_4-$ bedeuten.

Von den oben geschriebenen Verbindungen sind solche bevorzugt, worin

R¹



vorzugsweise



ist und $R^{11}-CH_2SO_2$, oder vorzugsweise $-C(O)-$ ist.

Die angegebenen Aminosäuren liegen vorzugsweise in S-Konfiguration vor.

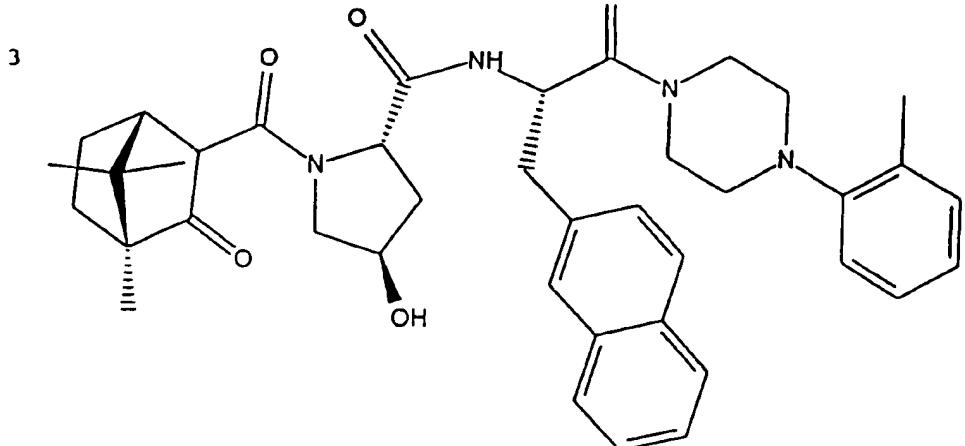
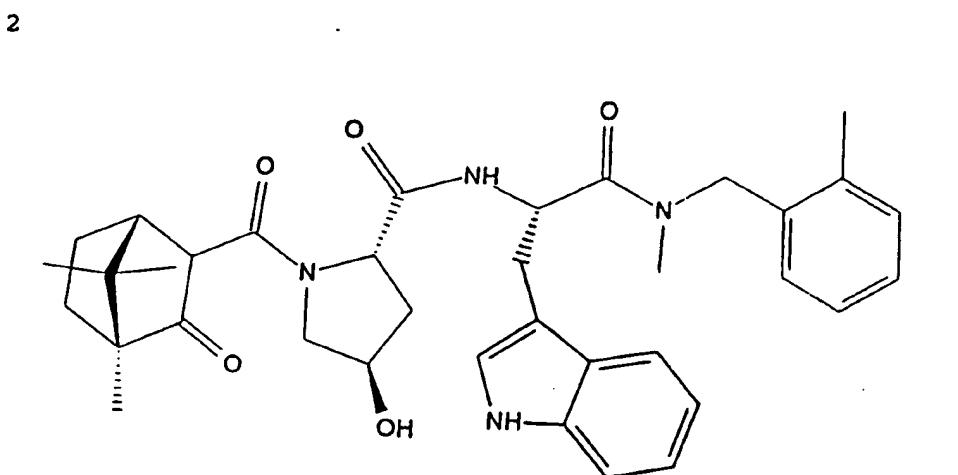
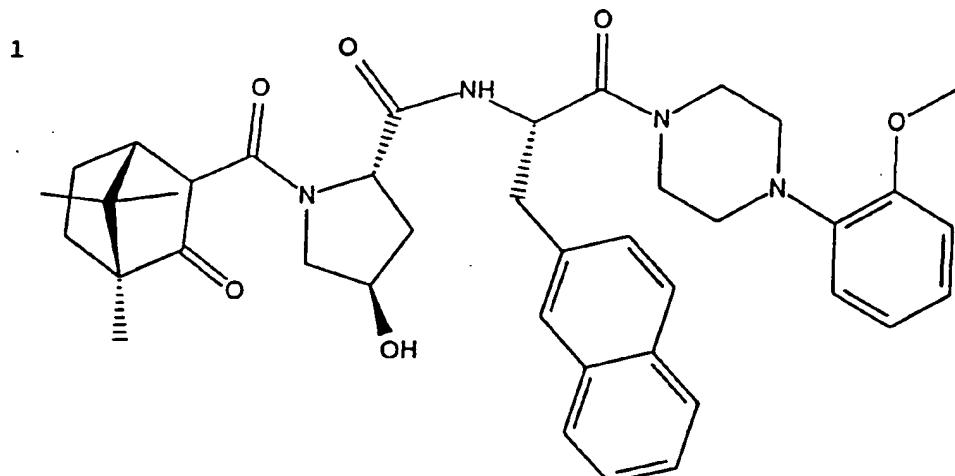
Untersuchungsergebnisse für erfindungsgemäße
Verbindungen:

Die Rezeptoraffinität zum NK₁-Rezeptor (Substanz P-Rezeptor) wurde an humanen Lymphoblastoma-Zellen (IM-9) mit klonierten NK₁-Rezeptoren bestimmt, wobei die Verdrängung von ¹²⁵J-markierter Substanz P gemessen wird. Der NK₂-Bindungs-Test wird an transfizierten A20-Zellen durchgeführt, die den humanen NK₂-Rezeptor exprimieren. Die Verdrängung von ¹²⁵J-BN-Neusolinin A wird bestimmt. Die so erhaltenen IC₅₀-Werte betragen:

Verbindung	NK ₁ [nM]	NK ₂ [nM]
1	3.1	21
2	3.6	21
3	3.0	65
4	5.0	110
5	11	117
6	45	
7	0.45	44
8	3.0	18
9	17	
10	200	
11	3.2	
12	5.6	
13	105	780
14	3.1	240
15	3.2	38
16	0.7	19
17	7	93
18	8	16
19	26	600
20	26	350

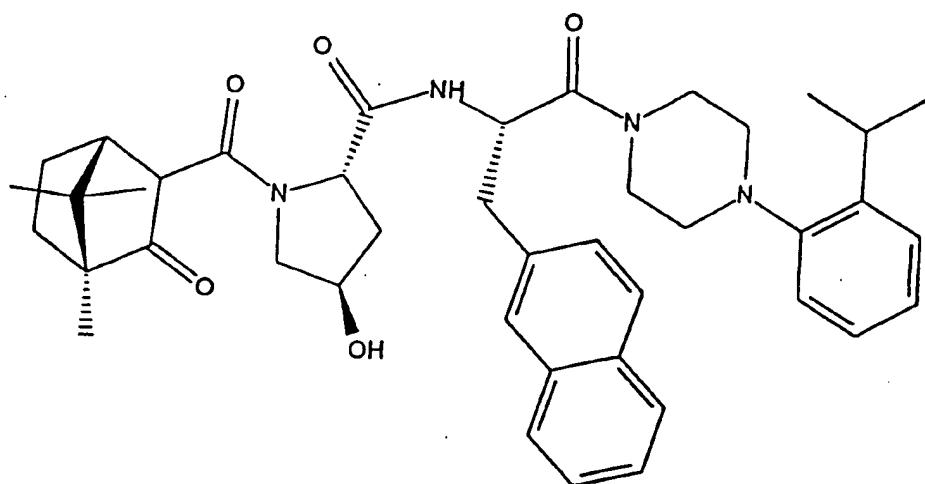
21	20	130
22	25	1300
23	14	140
24	3.3	1240
25	18.0	880
26	28	
27	0.5	450
28	23	1500
42	1.2	54
43	1.2	21
44	5.1	39
45	4.9	59
47	3.2	57

Zusammenstellung der Verbindungen:

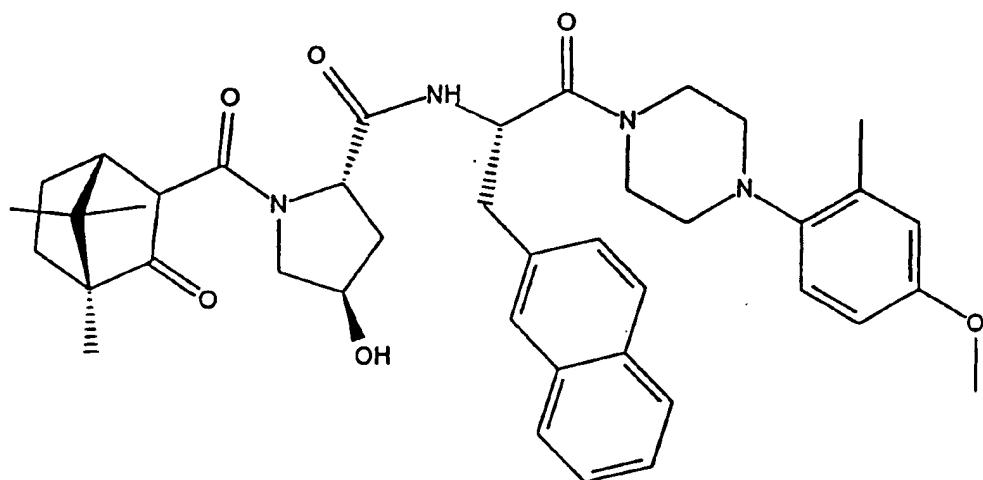


29

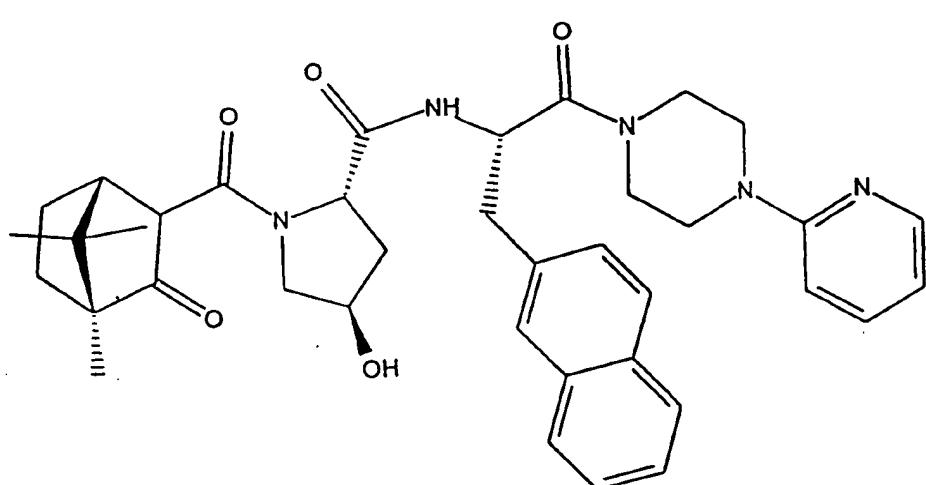
4



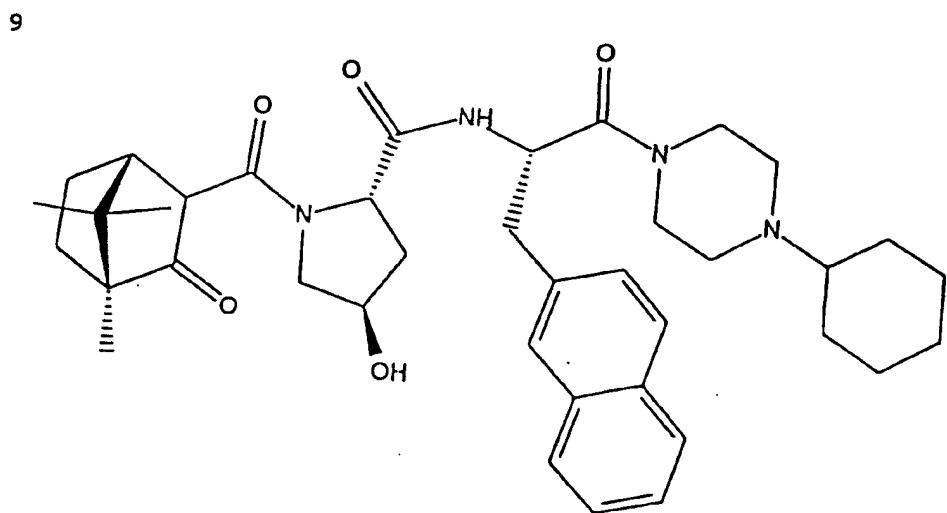
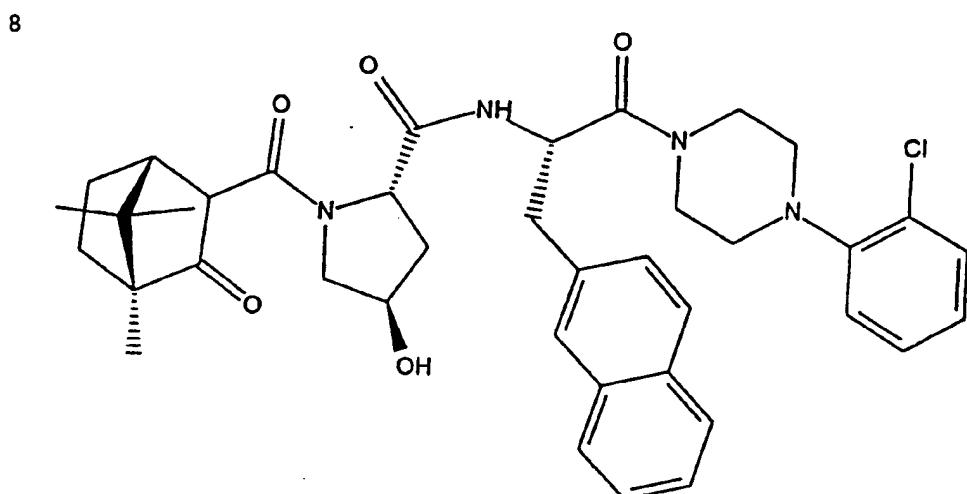
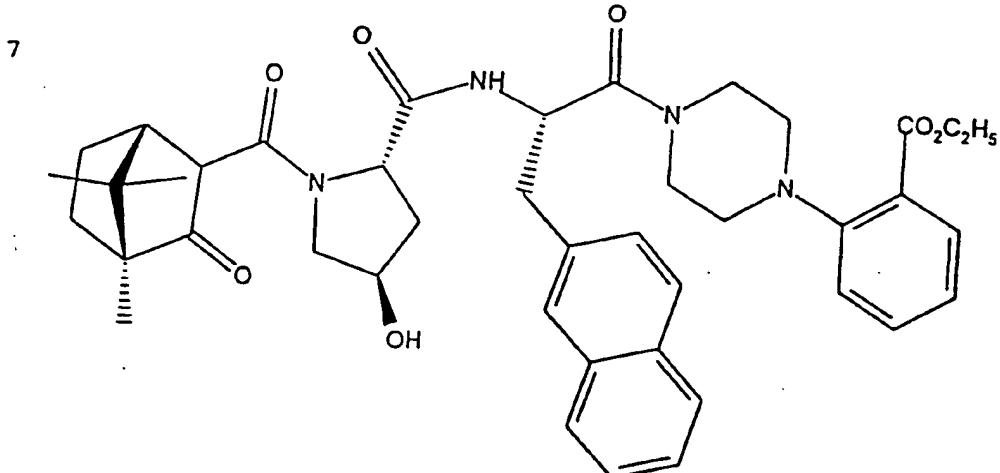
5



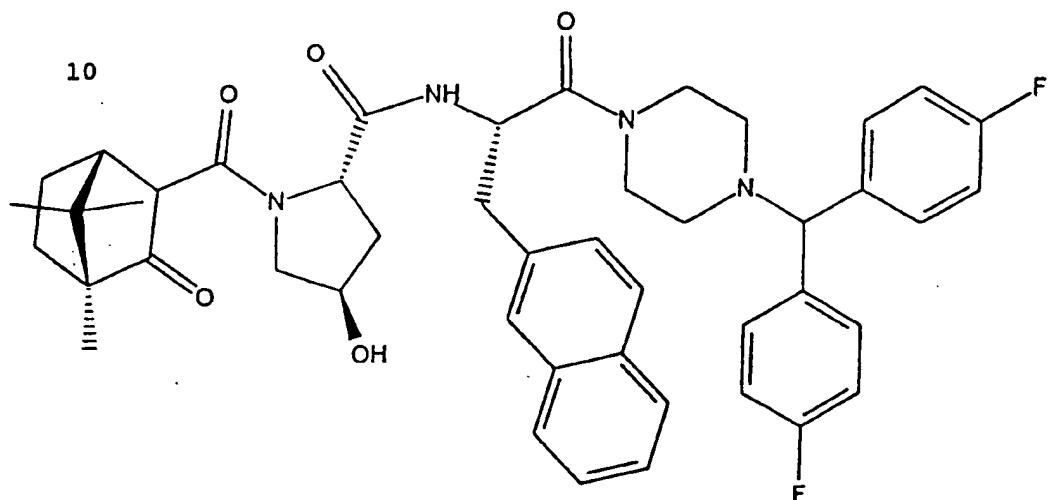
6



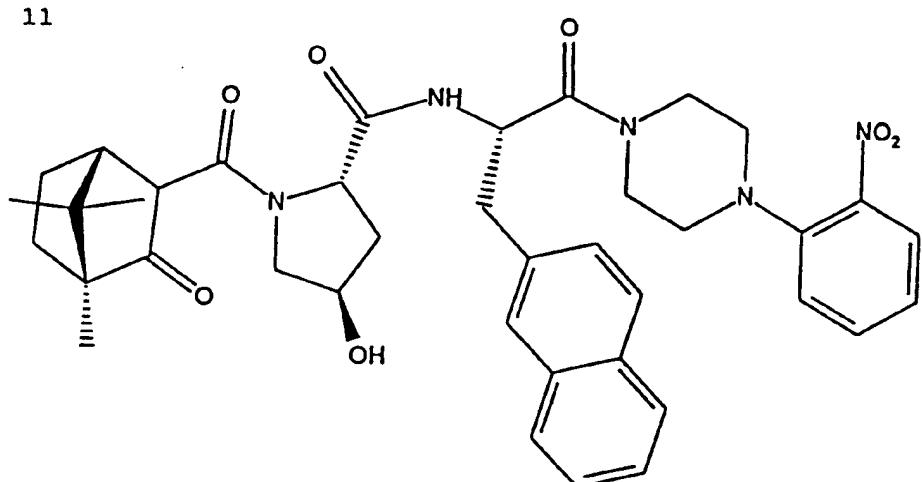
30



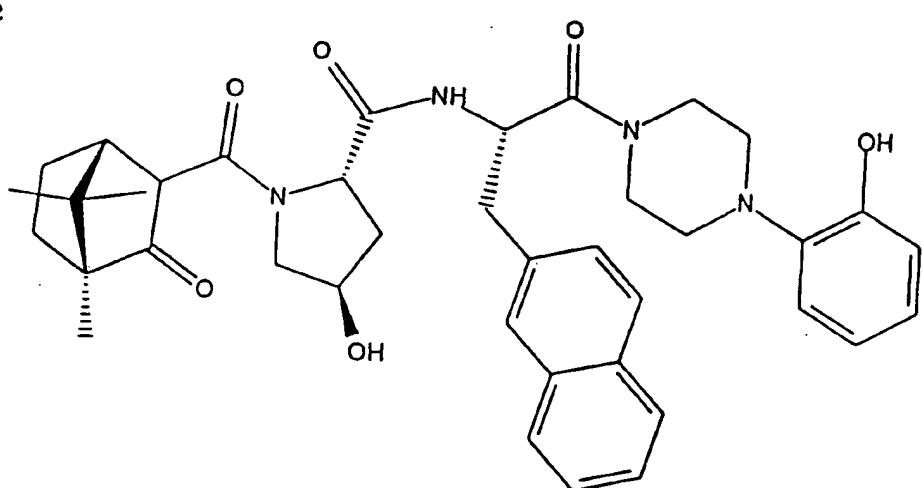
31



11

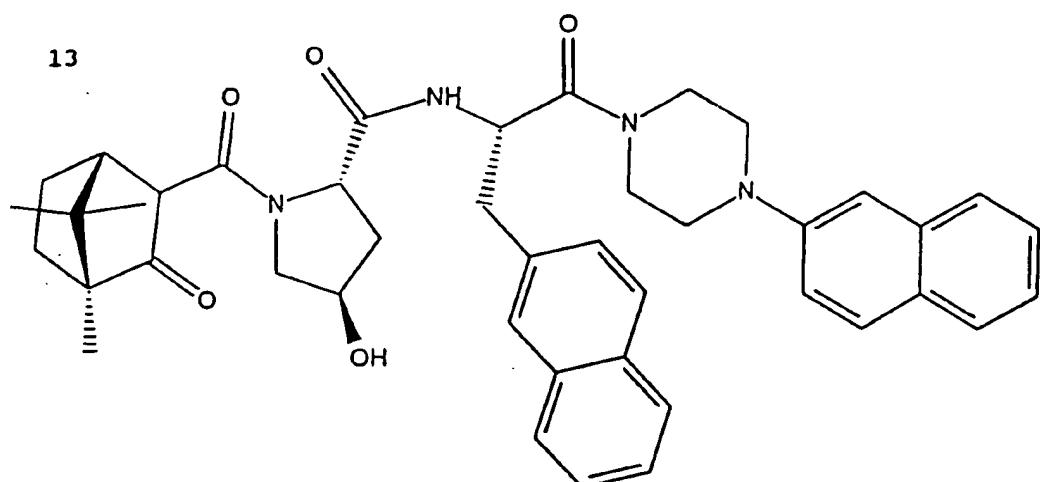


12

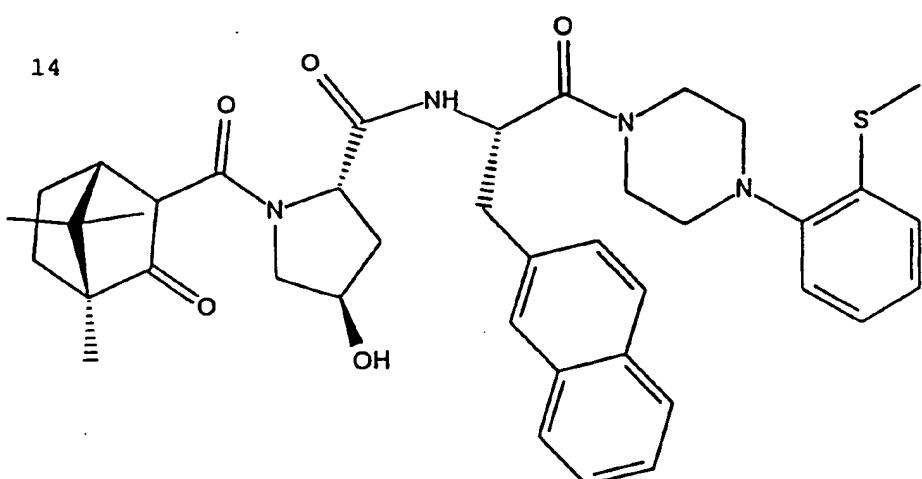


32

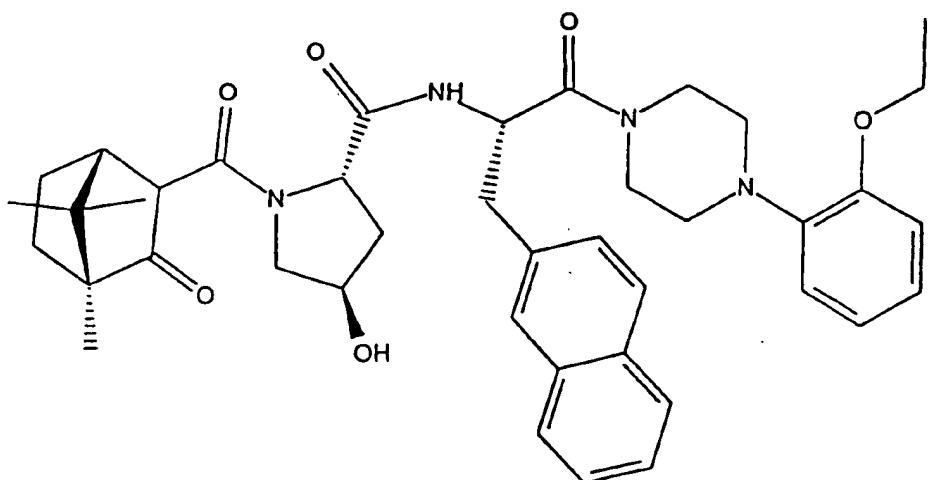
13



14

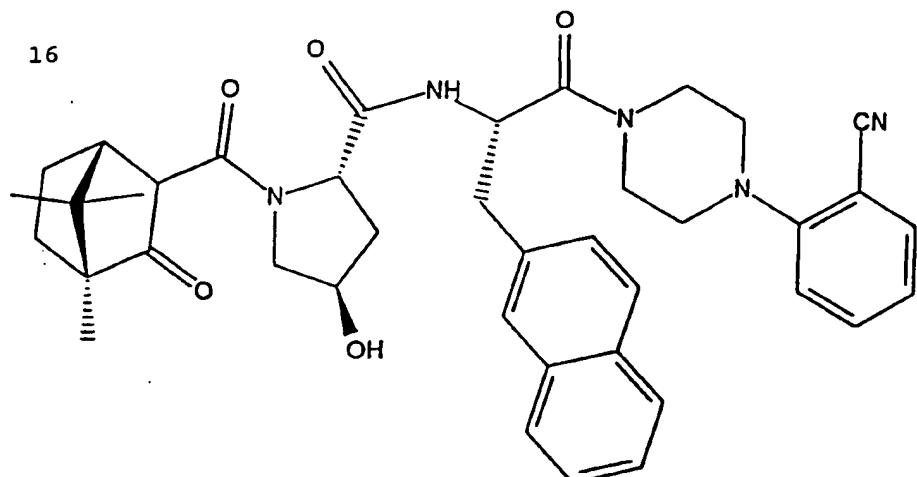


15

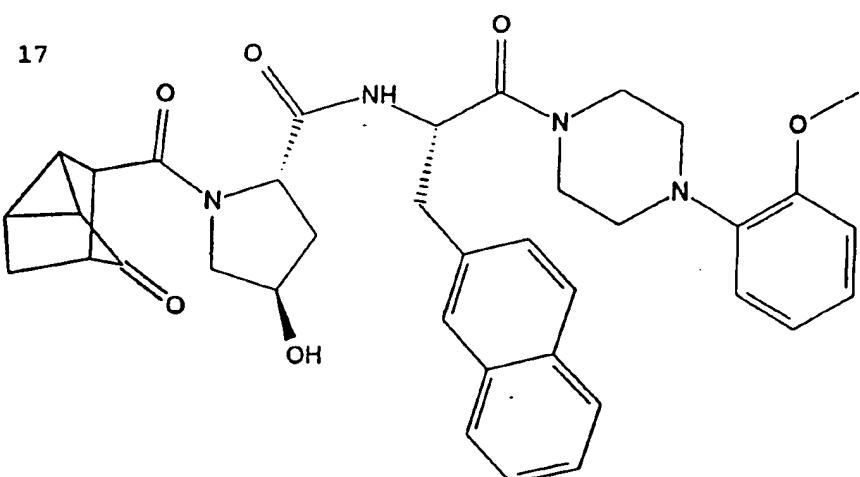


33

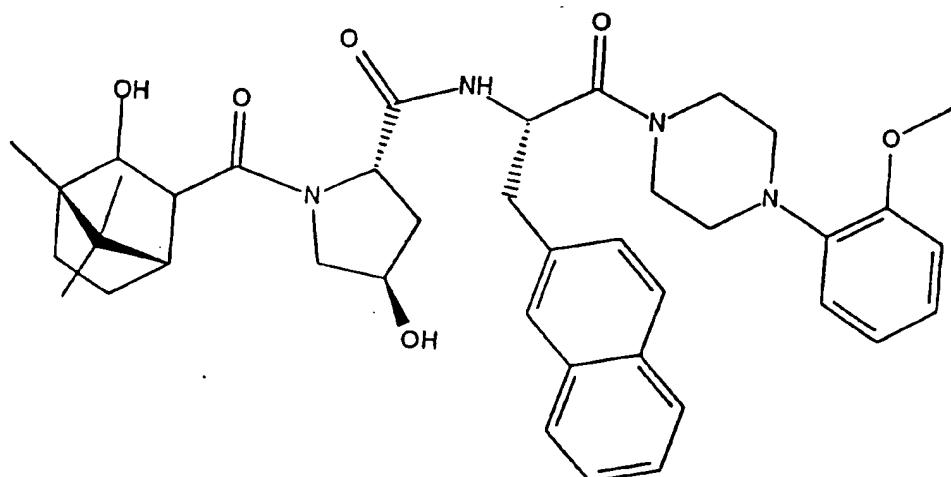
16



17

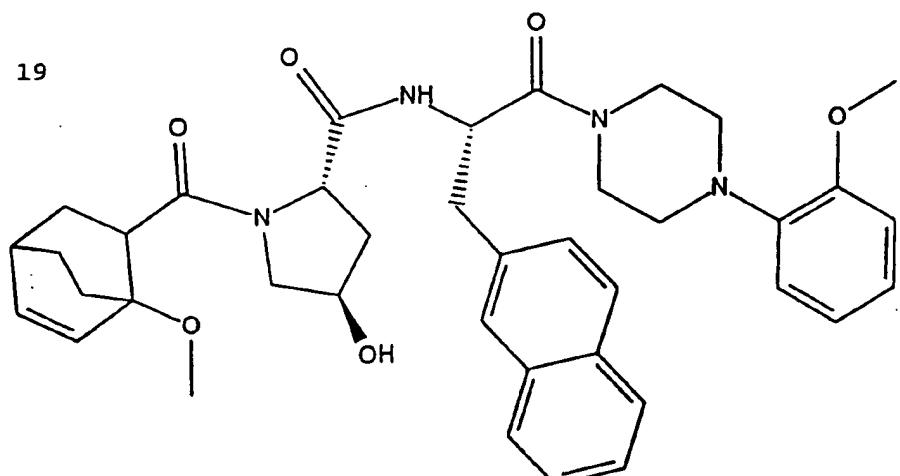


18

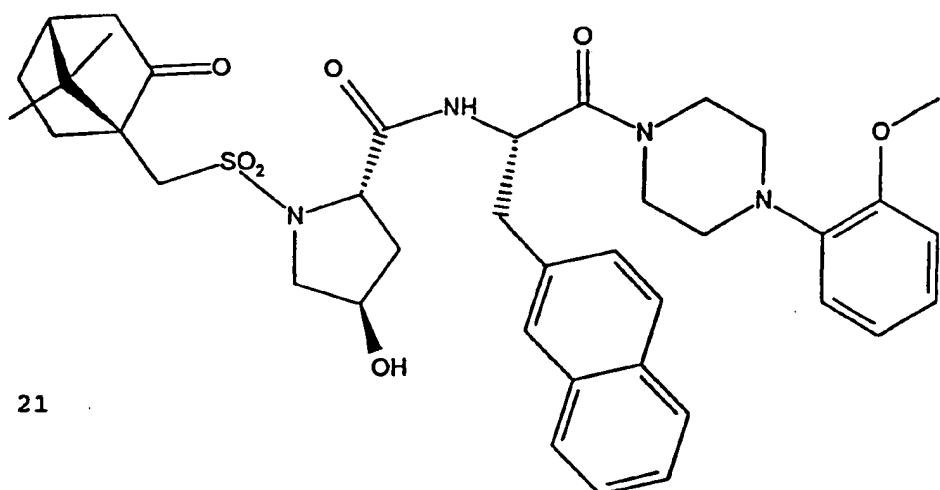


34

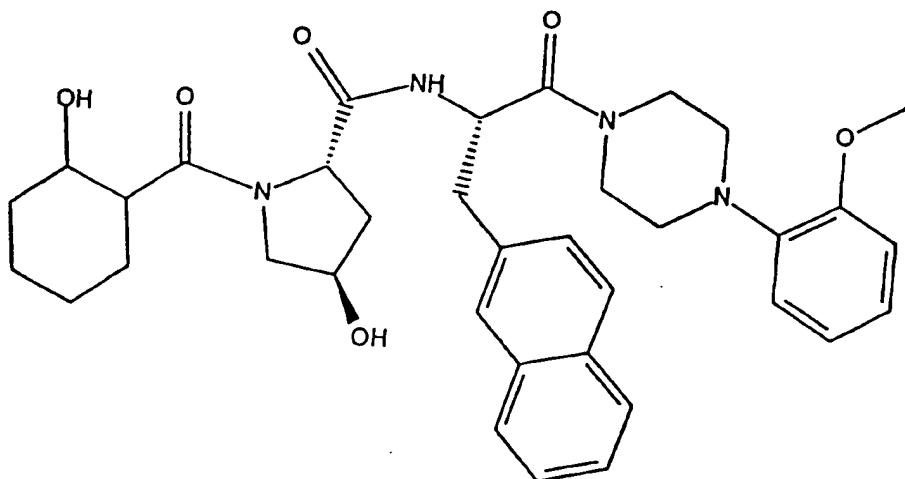
19



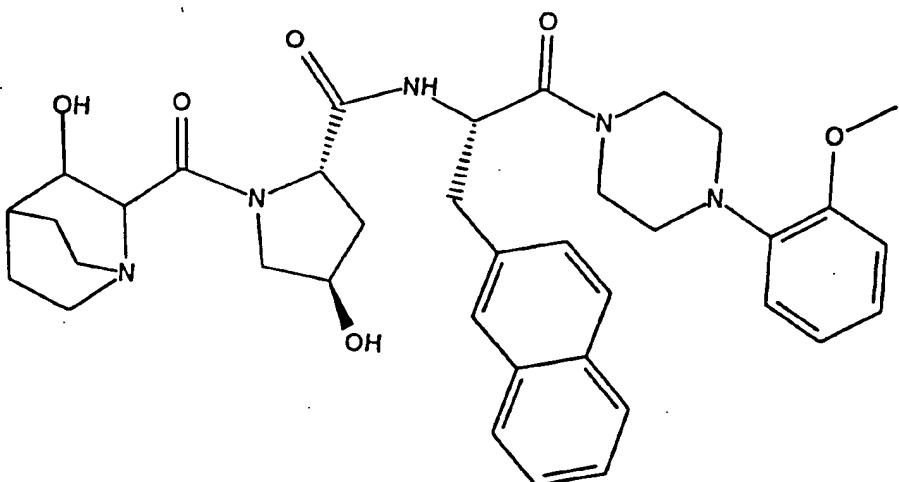
20



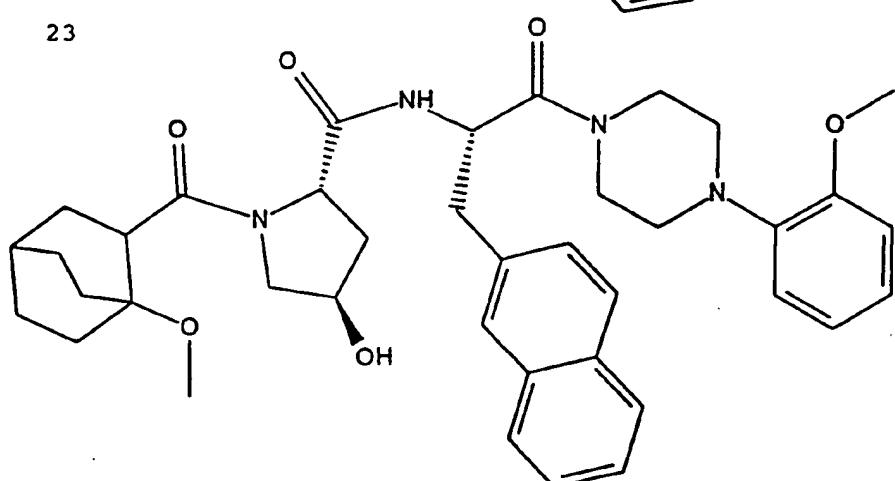
21



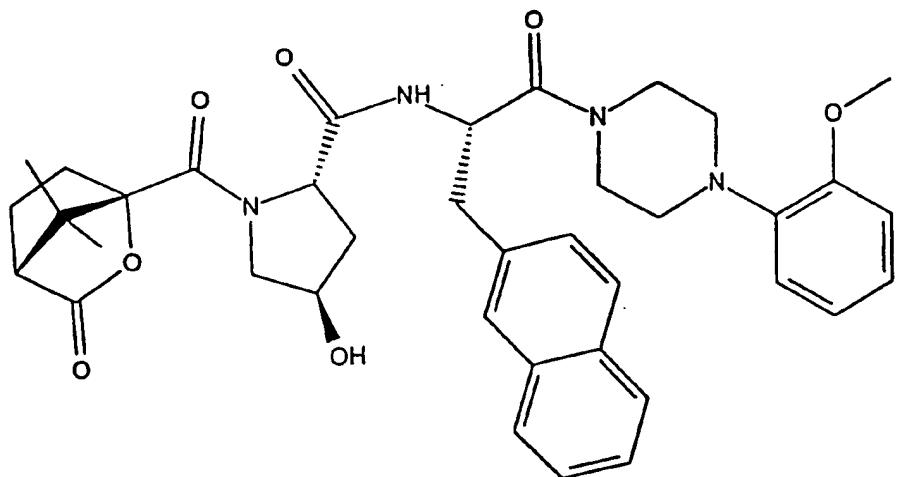
22

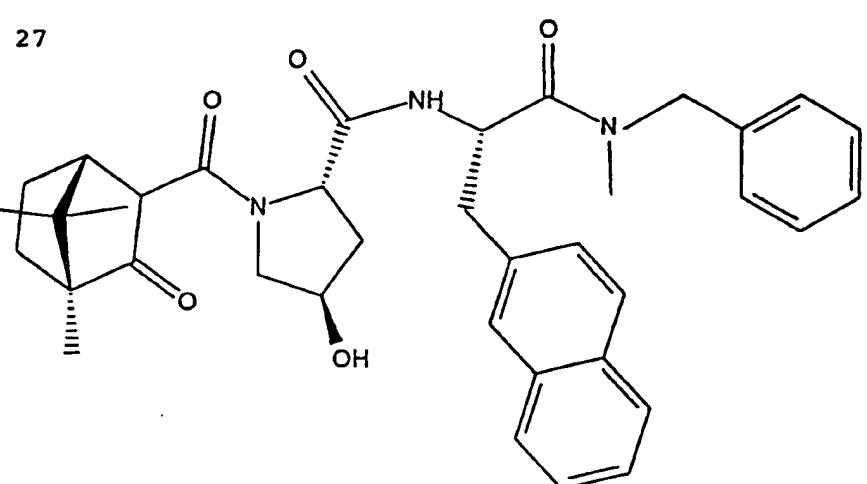
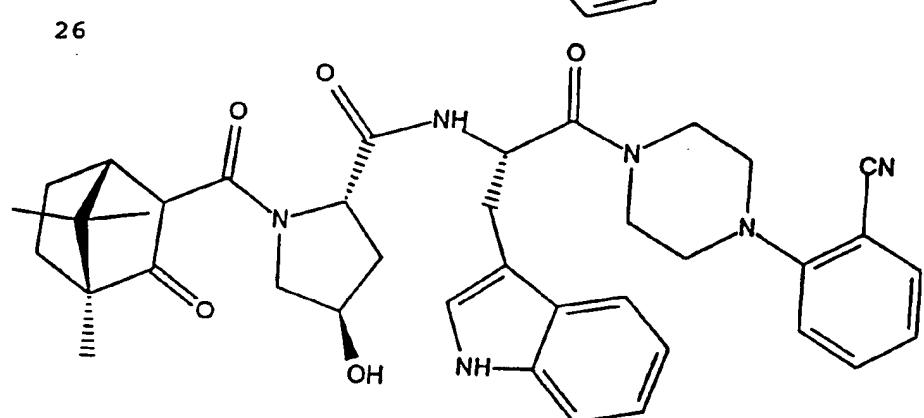
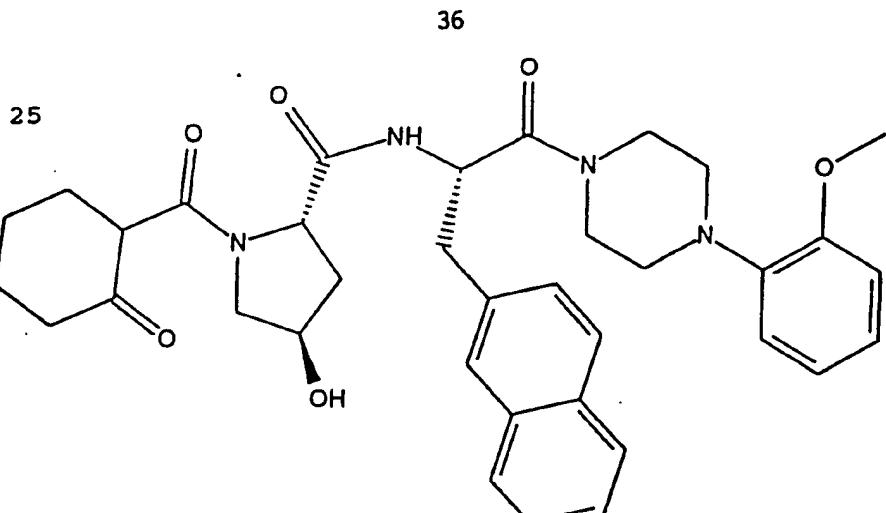


23

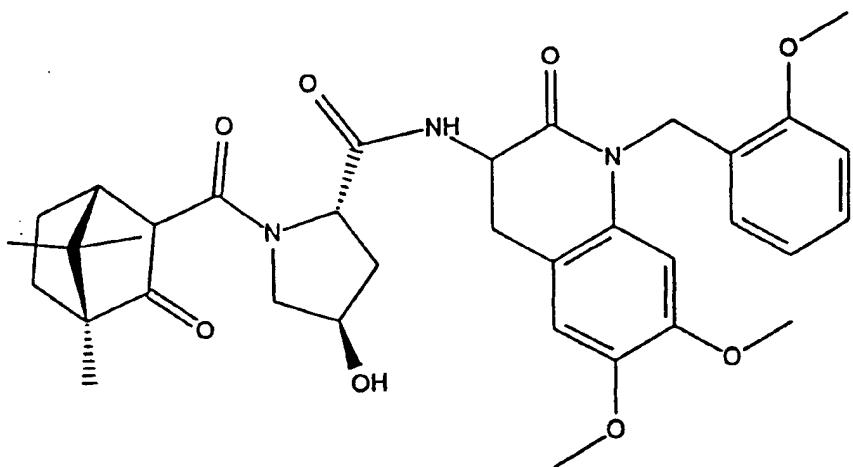


24

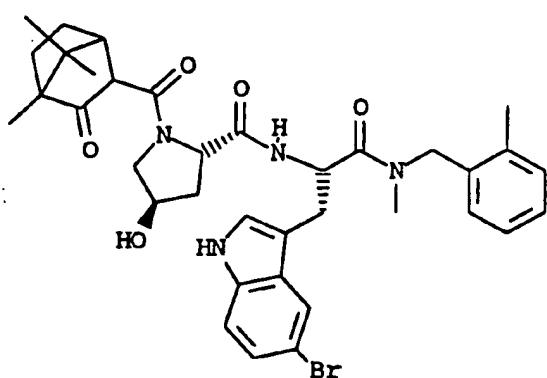




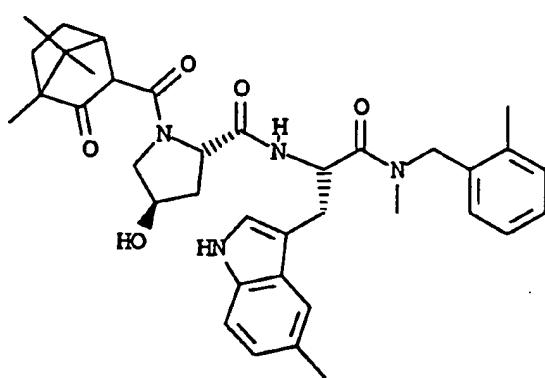
28



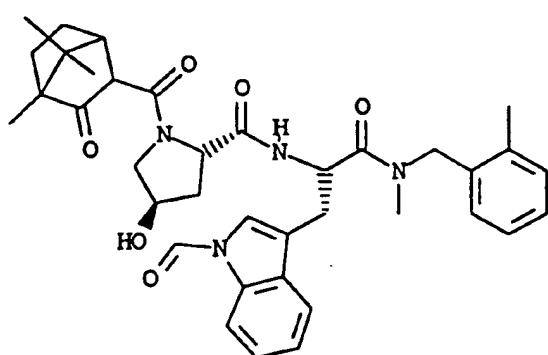
29



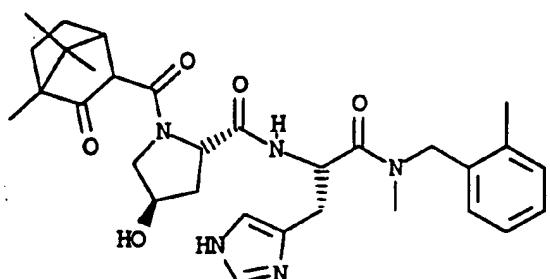
30



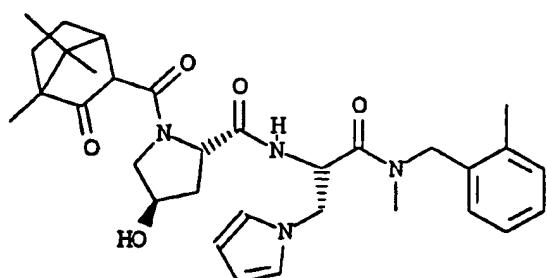
31



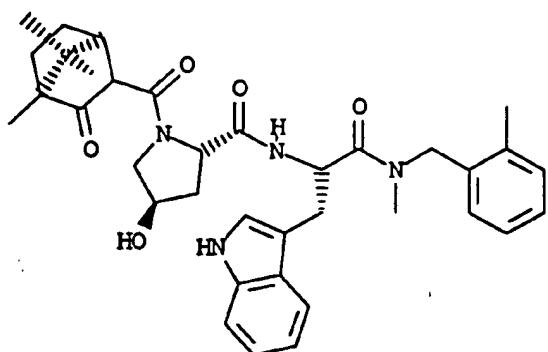
32



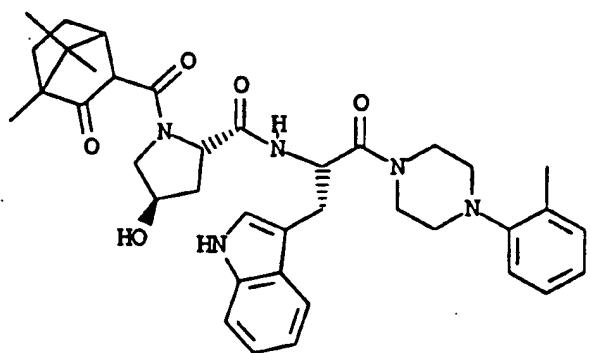
33



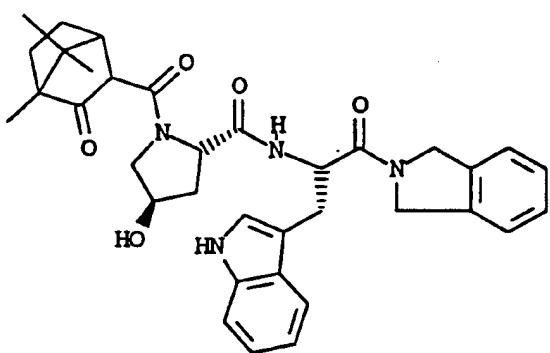
34



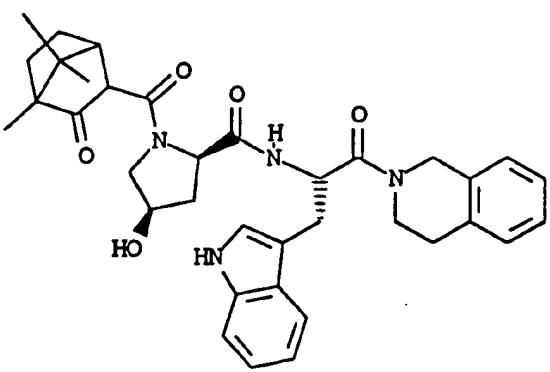
35



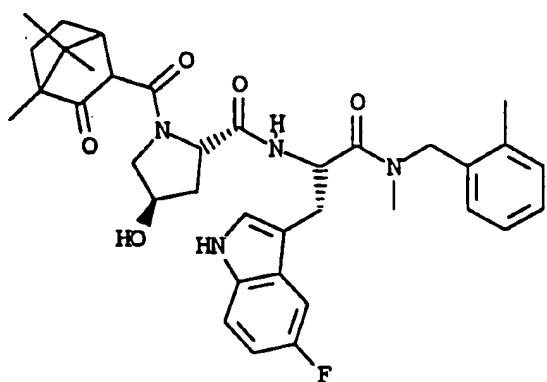
36



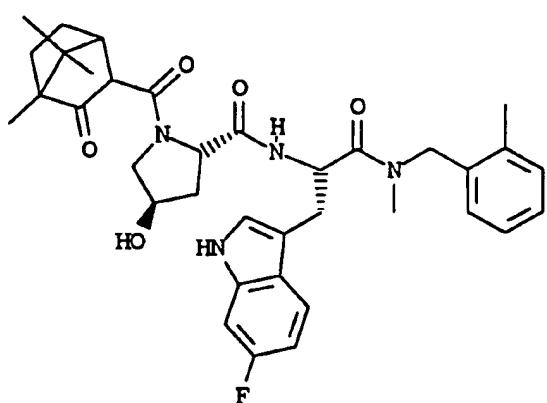
37



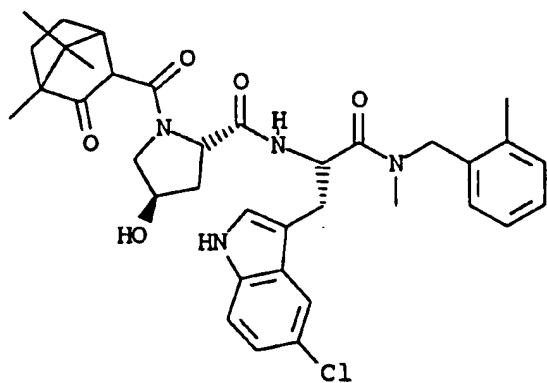
38



39

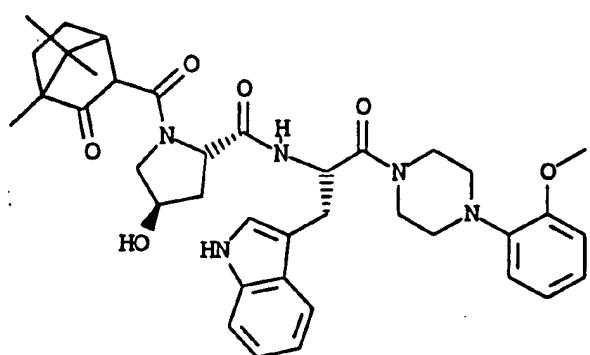


40

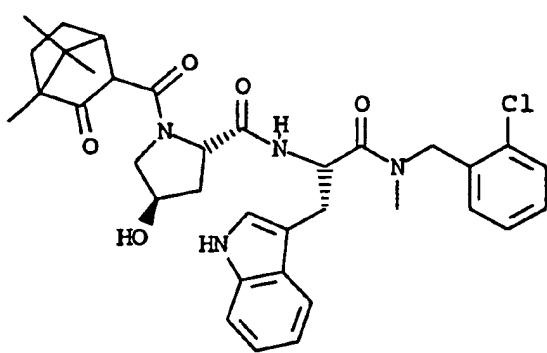


42

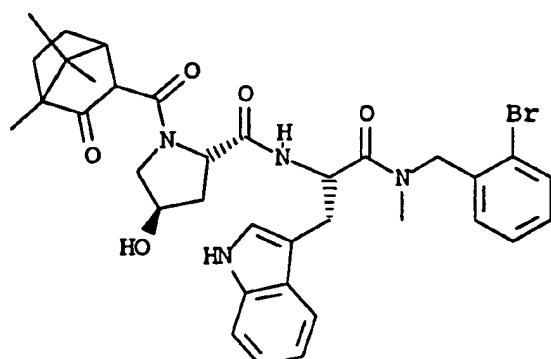
41



42

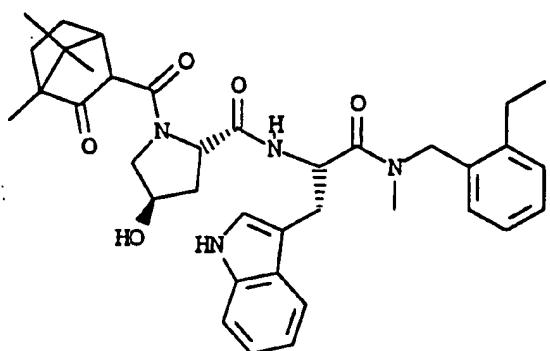


43

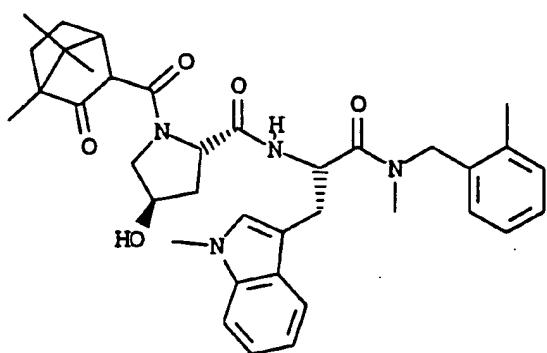


43

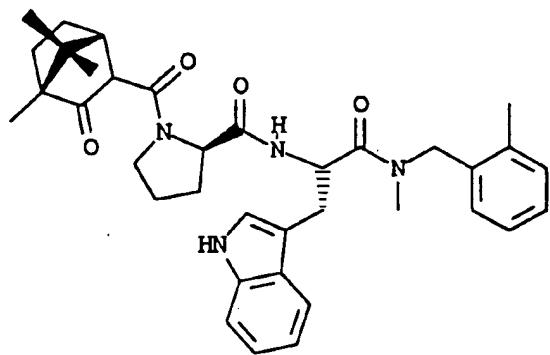
44



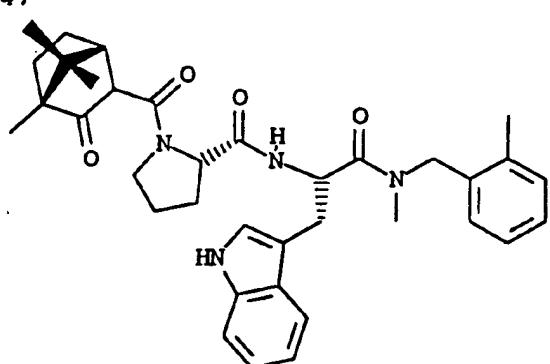
45



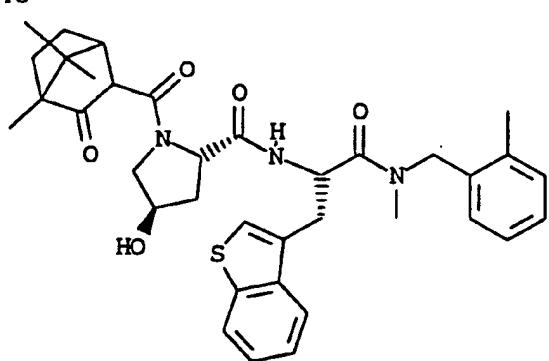
46



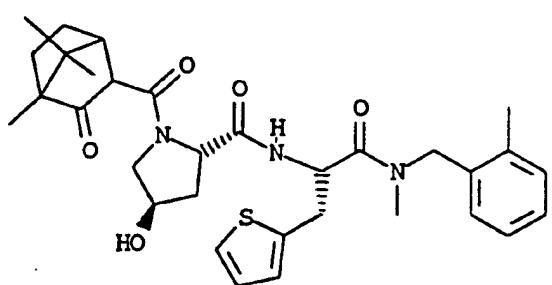
47



48

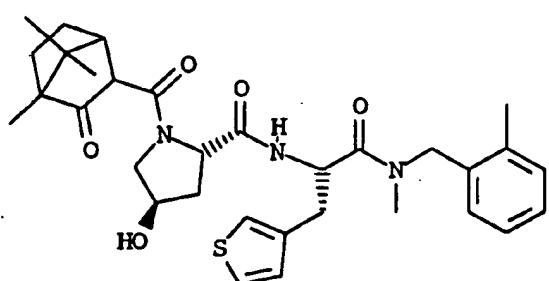


49

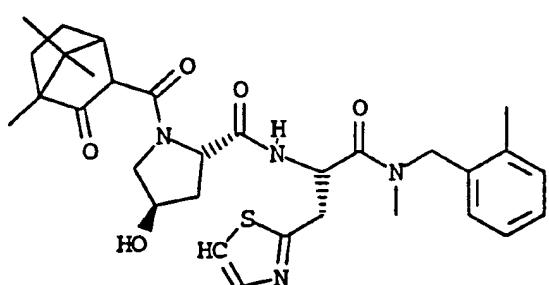


45

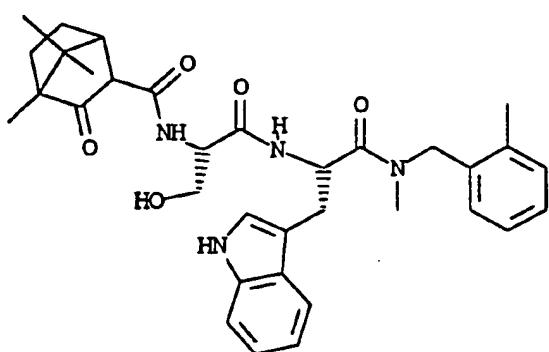
50



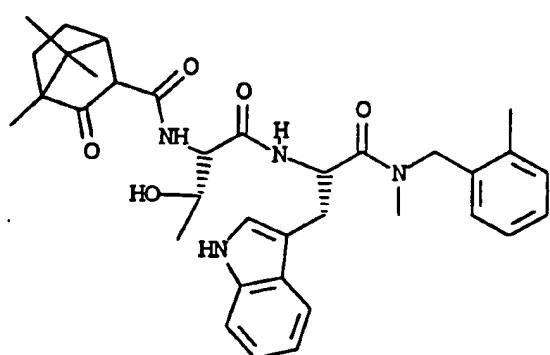
51



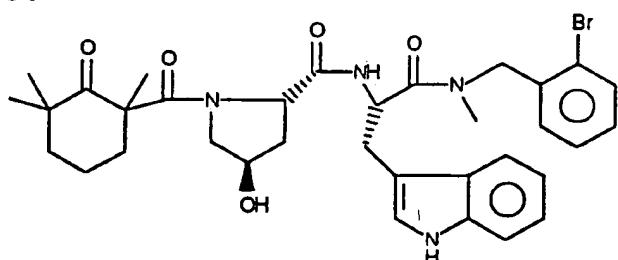
52



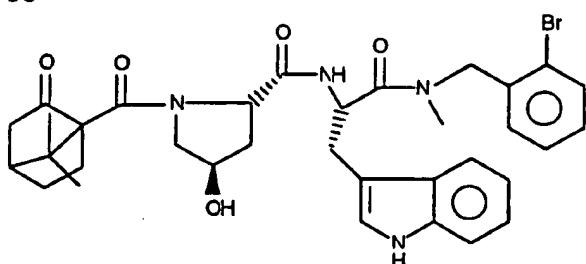
53



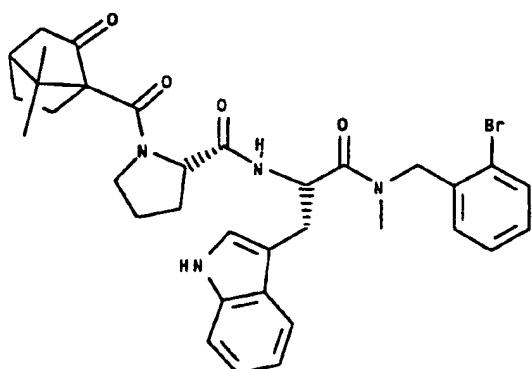
54



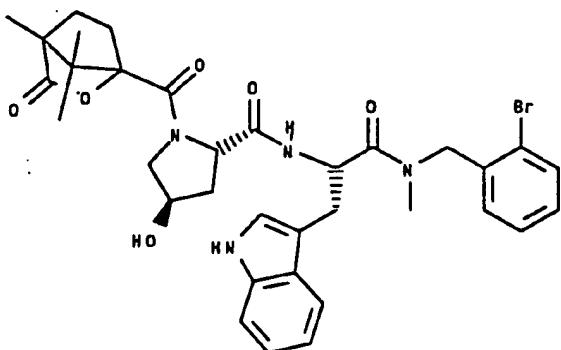
55



56



57



Die in den Verbindungen 56 und 57 dargestellten Verbindungen enthalten (wieder in einer vereinfachten Darstellungsart) die Gruppen R¹ wie in den Beispielen 55 beziehungsweise 24.

Von diesen Verbindungen sind Verbindungen 1 bis 5, 8 und 15 bis 18 und 43 bevorzugt.

In der Darstellung der obigen Formeln wurde die Art verwendet, bei der CH₃-Gruppen nicht ausgeschrieben werden. Verbindung 1 zum Beispiel enthält als Gruppe R¹-R¹¹- die (+)-Camphercarbonsäuregruppe.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind wertvolle Neurokinin (Tachykinin)-Antagonisten, die sowohl Substanz P-Antagonismus, als auch Neurokinin A- bzw. Neurokinin-B-antagonistische Eigenschaften besitzen. Sie sind nützlich zur Behandlung von und zur Vorbeugung gegenüber Neurokinin-vermittelten Krankheiten: Behandlung oder Vorbeugung von entzündlichen und allergischen Erkrankungen der Atemwege, wie Asthma, chronische Bronchitis, Emphysem, Rhinitis, Husten, der Augen, wie Konjunktivitis und Iritis, der Haut, wie Dermatitis, Urtikaria, Psoriasis, des Magen-Darm-Traktes, wie Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Colon irritabile, M. Hirschsprung

der Gelenke, wie rheumatoide Arthritis, reaktive Arthritis und Reiter-Syndrom.

Zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems, wie Demenz, M. Alzheimer, Schizophrenie, Psychosen, Depression, Kopfschmerzen (z.B. Migräne), Epilepsie.

Behandlung von Tumoren, Kollagenosen, einer Dysfunktion der ableitenden Harnwege, von Hämorrhoiden, von Erbrechen und Schmerzzuständen aller Art.

Von besonderem medizinischem Interesse sind Verbindungen deren NK₁- und NK₂-Werte von ähnlicher Größenordnung sind.

Die Erfindung betrifft daher auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Heilmittel und pharmazeutische Zubereitungen, die diese Verbindungen enthalten. Bevorzugt ist die Anwendung am Menschen. Die Applikation der erfindungsgemäßen Verbindungen kann intravenös, subcutan, intramuskulär, intraperitoneal, intranasal, inhalativ, transdermal, gewünschtenfalls durch Iontophorese oder literaturbekannte Enhancer gefördert, und oral erfolgen.

Zur parenteralen Applikation werden die Verbindungen der Formel I oder deren physiologisch vträglichen Salze, eventuell mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittler, Emulgatoren oder weitere Hilfsstoffe in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel kommen z.B. in Frage: Wasser, physiologische Kochsalzlösungen oder Alkohole, z.B. Ethanol, Propandiol oder Glycerin, Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannit-Lösungen oder auch eine Mischung aus verschiedenen Lösungsmitteln.

Außerdem können die Verbindungen durch Implantate, z.B. aus Polylactid, Polyglycolid oder Polyhydroxybuttersäure bzw. intranasale Zubereitungen appliziert werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach allgemein bekannten Methoden der Amino- und Peptidchemie hergestellt werden, indem man schrittweise die jeweiligen Aminosäuren, beziehungsweise Peptidderivateilsequenzen, Carbon- oder Sulfonsäuren und Amine kondensiert und die so erhaltene Verbindung in freier Form oder in Form des gewünschten Salzes isoliert.

Die erfindungsgemäßen Dipeptidderivate der Formel Ia



können aus den Teilen $R^1-R^{11}OH$, $H-A^1-OH$, $H-A^2-OH$ und $HN(R^3)R^2$ aufgebaut werden, wobei die Sequenz der Kupplungen von rechts nach links, von links nach rechts oder durch Kupplung der Einheiten $R^1-R^{11}-A^1-OH$ und $H-A^2-N(R^3)R^2$ (Fragmentkupplungen) erfolgen kann.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach allgemein bekannten Methoden der Peptidchemie, wie z.B. in "Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. 15/2", beschrieben oder nach der Festphasenpeptid-synthese (z.B. R.C. Sheppard, Int. J. Pept. Prot. Res., 21, 118 [1983]) oder gleichwertigen bekannten Methoden hergestellt werden. Dabei werden die jeweiligen Aminosäuren oder Aminosäureteilsequenzen schrittweise

kondensiert und die so erhaltenen Peptide werden in freier Form oder in Form der gewünschten Salze isoliert. Als Aminoschutzgruppen werden die in "Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. 15/1" beschriebenen verwendet, wobei in konventionellen Synthesen die Benzyloxycarbonylgruppe (Z) und in Festphasensynthesen die Fluorenylmethoxy-carbonylgruppe (Fmoc) bevorzugt wird. Die Seitenkette des Arginins wird im Fall der konventionellen Synthese durch Protonierung geschützt, im Fall der Festphasensynthese wurde die Mtr-Gruppe verwendet. In der Festphasenpeptidsynthese werden z.B. auch folgende Seitenkettengeschützte Aminosäuren eingesetzt: Lys(Boc), His(Bum), Ser(tBu) und Asp(tBu). Die speziellen Synthesebedingungen sind den nachfolgenden Beispielen zu entnehmen.

Zur Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel I nach der Festphasensynthese werden zunächst die Dipeptidcarbonsäuren synthetisiert, die in Lösung zu den Dipeptidamiden umgesetzt werden. Als Ankergruppen sind folgende geeignet

1. Benzylester (G. Barang, R.B. Merrifield, *Peptides* 2, 1 (1980) Eds. E. Gross, J. Meienhofer, Academic Press, New York)
2. PAM-Anker (R.B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 2149 (1966))
3. Wang-Anker (S.-S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 1328 (1973))
4. SASRIN-Anker (M. Mergler, R. Tanner, J. Gostoli, P. Grogg, *Tetrah. Lett.* 29, 4005 (1988)).

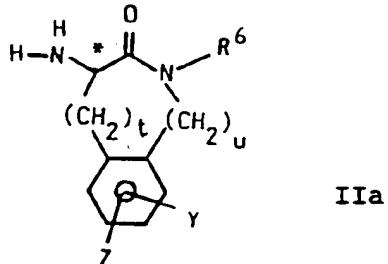
Für die Herstellung der Verbindungen der Formel Ib



werden die Komponenten $R^1-R^{11}OH$, die Aminosäure $H-A^1-OH$ und das Amin $H-R^5$ miteinander verknüpft. Es kann wahlweise zuerst die Säure $R^1-R^{11}OH$ mit einer geeigneten geschützten Form von $H-A^1-OH$ gekuppelt und nach Schutzgruppenabspaltung mit dem Amin $H-R^5$ kondensiert werden, oder es kann zuerst die geeignete geschützte Aminosäure $H-A^1-OH$ mit $H-R^5$ umgesetzt und nach Deprotektion dieses Produkts mit $R^1-R^{11}OH$ gekuppelt werden.

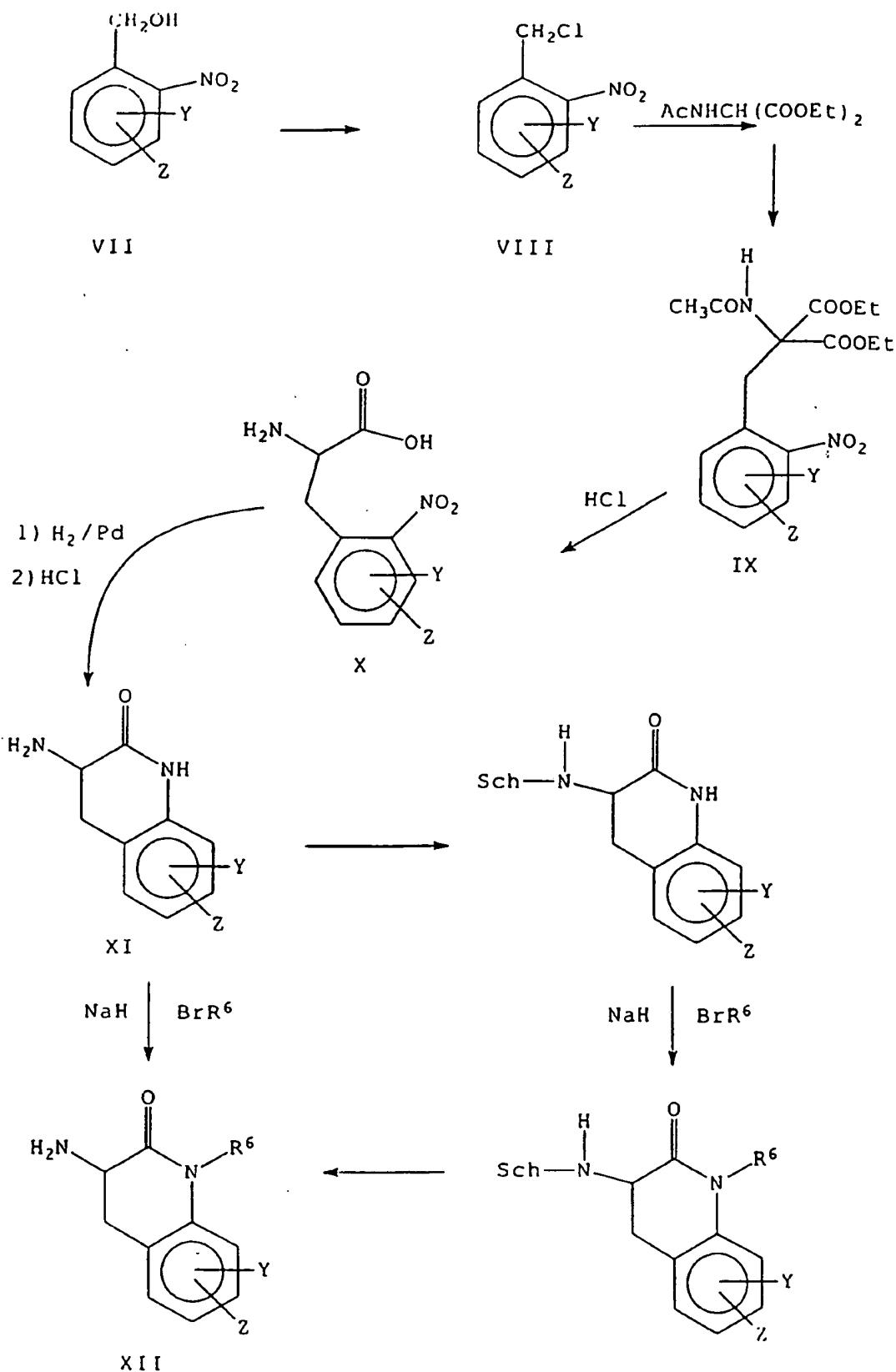
Die erfindungsgemäßen Grundkörper der Amine $H-R^5$ können nach an sich bekannten Verfahren gewonnen werden:

Für den Fall, daß $H-R^5$



mit $t=1$ und $u=0$ ist und R^6 , Y und Z wie oben definiert sind, erfolgt die Herstellung nach bekannten Verfahren wie von A.L. Davis et al., J. Med. Chem. 18, 752 (1975) oder H. Merz, DE 38 23 576 (C.A. 114 (21), 207 052 m) beschrieben. Die Einführung des Restes R^6 in eine Verbindung der allgemeinen Formel XI erfolgt durch Umsetzen mit NaH und BrR^6 . Diese Umsetzung kann ohne oder mit Verwendung einer Schutzgruppe (Sch) am exocyclischen N ausgeführt werden.

Diese Herstellung kann durch folgendes Reaktionsschema zusammengefaßt werden:

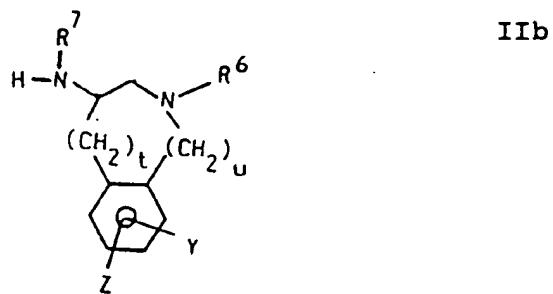


Geeignete Schutzgruppen (Sch) sind basenstabile Schutzgruppen wie beispielsweise die Boc-gruppe.

Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel XI wird eine Verbindung der allgemeinen Formel X unter Ringschluß reduziert (z.B. analog zu der von A. L. Davis et al. (J. Med. Chem. 9, 826 (1966)) beschrieben mittels Pd-Mohr).

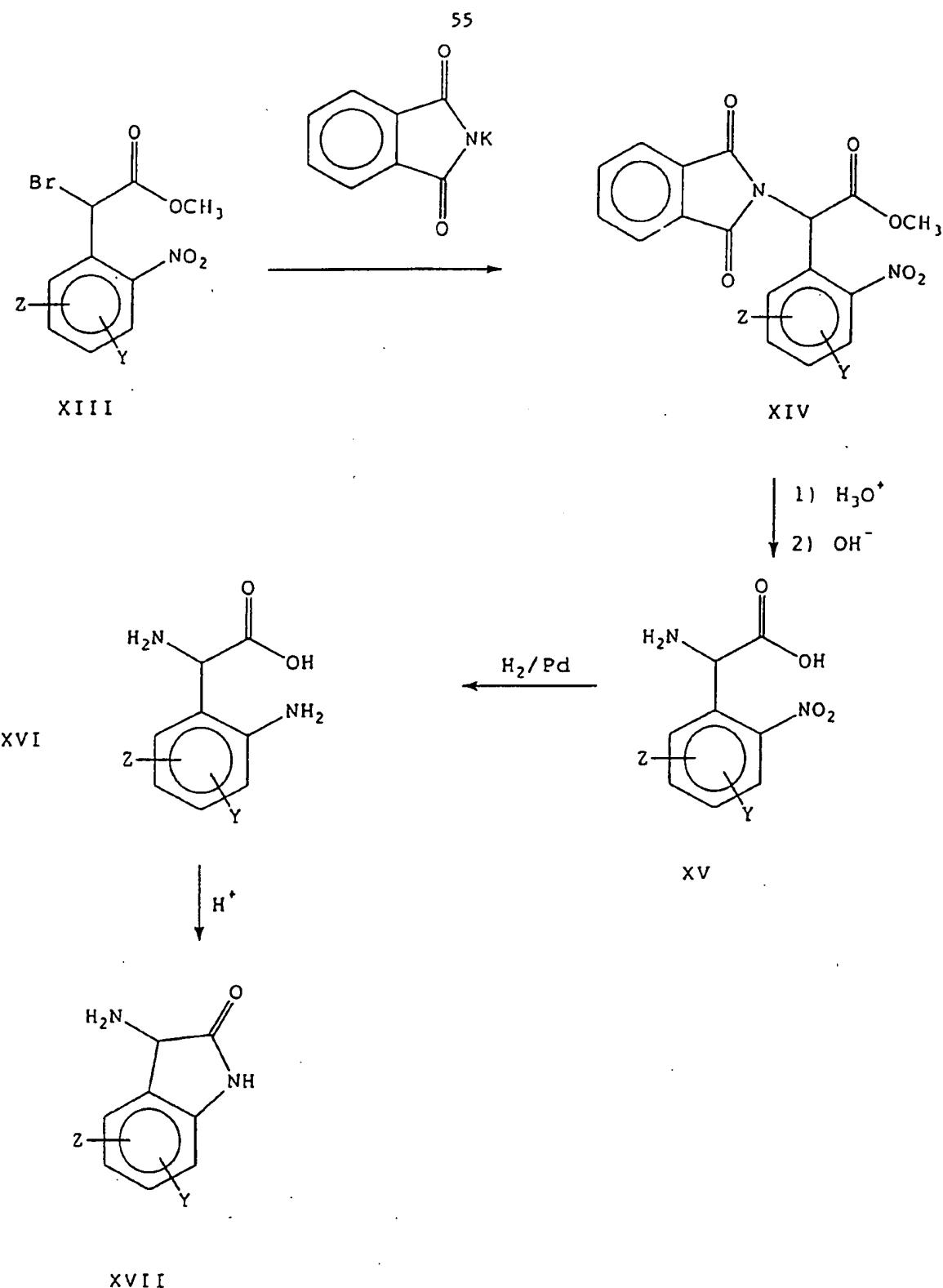
Die Verbindung X kann aus dem entsprechend substituierten 1-Nitrobenzylalkohol (VII) über die Zwischenstufen VIII und IX (durch Halogenieren mit z.B. SOCl_2 und anschließendem Umsetzen mit Acetamidomalonsäurediethylester nach J. Med. Chem. 9, 828 (1966)) hergestellt werden.

Ein Amin $H-R^5$ der allgemeinen Formel IIb



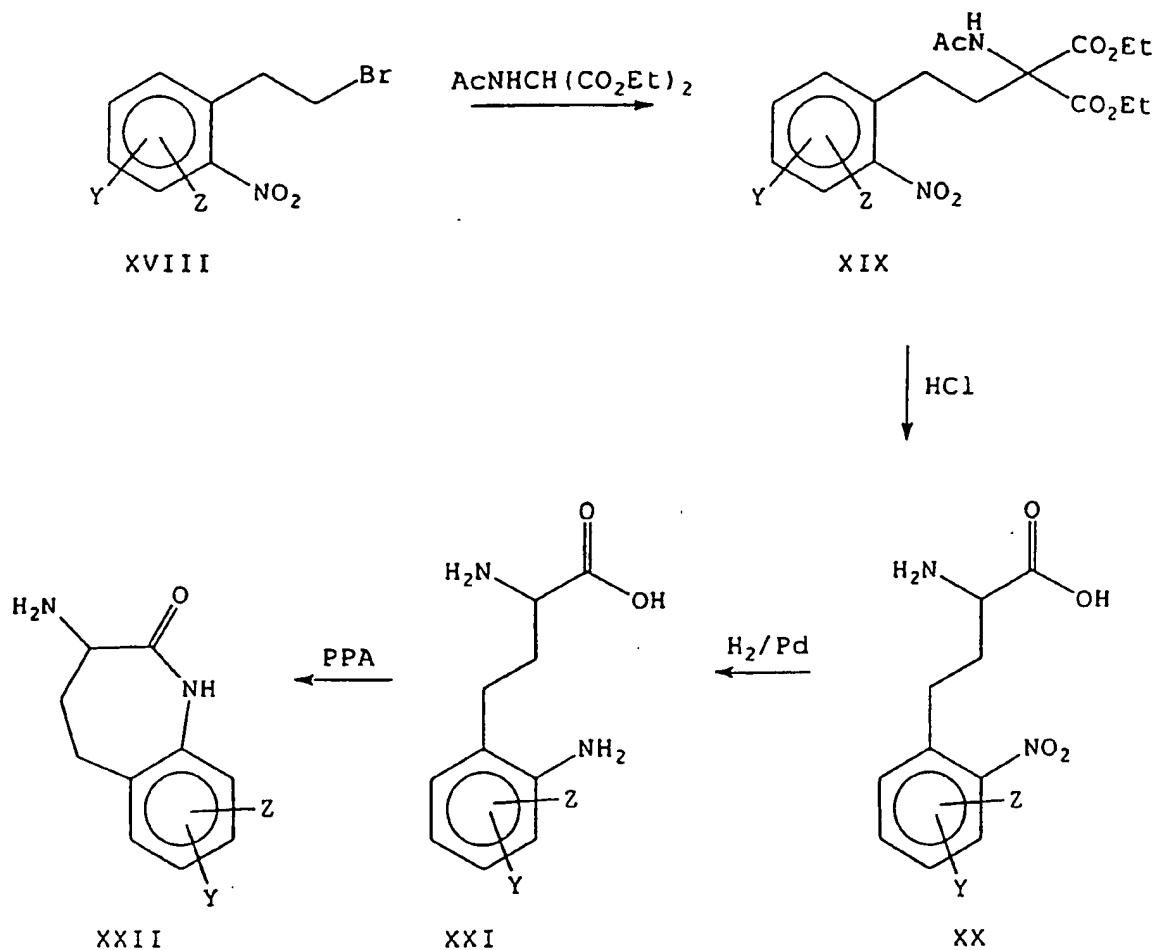
worin $t=1$ und $u=0$ ist und R^6 , Y und Z wie oben für Formel IIa definiert sind, kann durch Reduktion einer entsprechenden Verbindung IIa mittels z.B. $LiAlH_4$ hergestellt werden.

Für die Herstellung einer Verbindung IIa, worin $t=u=0$ ist und R^6 , Y und Z wie oben definiert sind, ist das Verfahren nach A.L. Davis et al., J. Med. Chem. 16, 1043 (1973) geeignet. Dabei wird ausgehend von α -Brom- α -nitrophenylsigsäuremethylester die Phthalimidgruppe eingeführt und nach Abspaltung der Schutzgruppen und der Reduktion der Nitrogruppe cyclisiert zum (substituierten oder unsubstituierten) 3-Amino-2-indolinon:



Die Einführung von R^6 und Reduktion zur analogen Verbindung der allgemeinen Formel IIb kann wie oben angegeben erfolgen.

Die Herstellung der Verbindung IIIa mit $t=2$, $u=0$, worin R^6 , Y und Z wie oben definiert sind, kann, in folgendem Reaktionsschema zusammengefaßt werden:



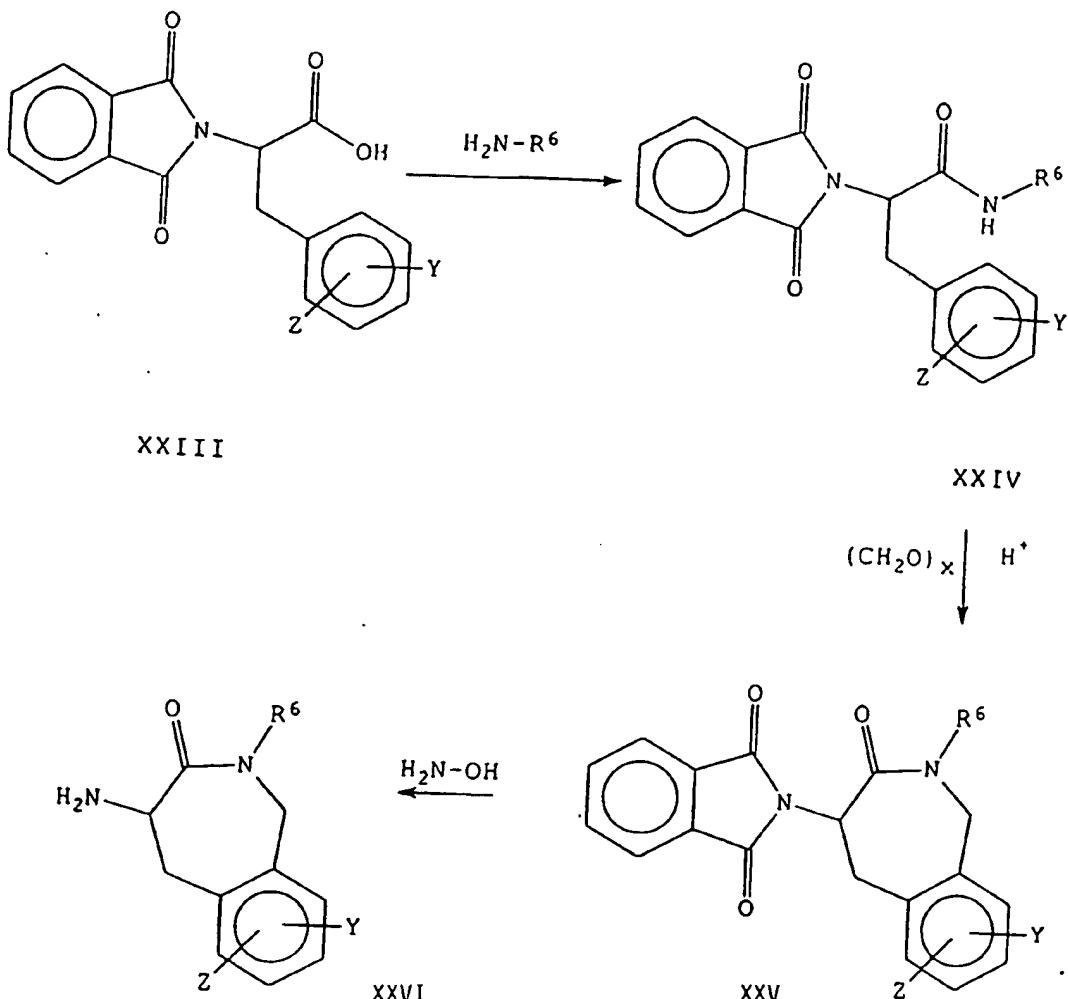
Die Einführung von R⁶ u. Reduktion zur analogen Verbindung IIb kann wie oben angegeben erfolgen.

Bei dieser Herstellung kann das entsprechend substituierte 2-(2-Nitrophenyl)-ethylbromid (XVIII) analog zu den oben beschriebenen Verfahren mit Acetamidomalonsäurediethylester zu Verbindung XIX und danach zu XX umgesetzt werden.

Die Reduktion der Verbindung XX zu Verbindung XXI kann z.B. durch Wasserstoff in Gegenwart von Pd-Mohr in einer Lösung aus MeOH und Wasser unter Druck erfolgen. Der Ringschluß zur Herstellung der Verbindung XXII kann durch Polyphosphorsäure unter Rühren und Erhitzen erfolgen.

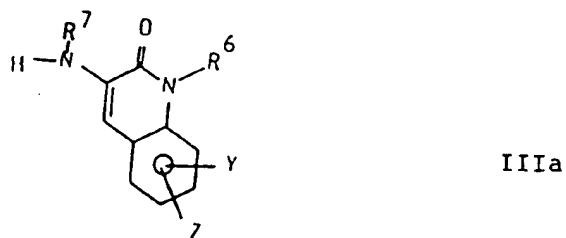
Die Herstellung der Verbindung IIa mit t=u=1, worin R⁶, Y und Z wie oben definiert sind, kann auf folgendem Weg erfolgen: Unsubstituiertes oder substituiertes Phthaloyl-phenylalanin wird gekuppelt mit dem Amin H₂N-R⁶ und anschließend in einer Art Pictet-Spengler-Reaktion mit Formaldehyd cyclisiert. Schließlich wird die Phthaloylgruppe abgespalten, z.B. durch Behandlung mit Hydroxylamin:

58

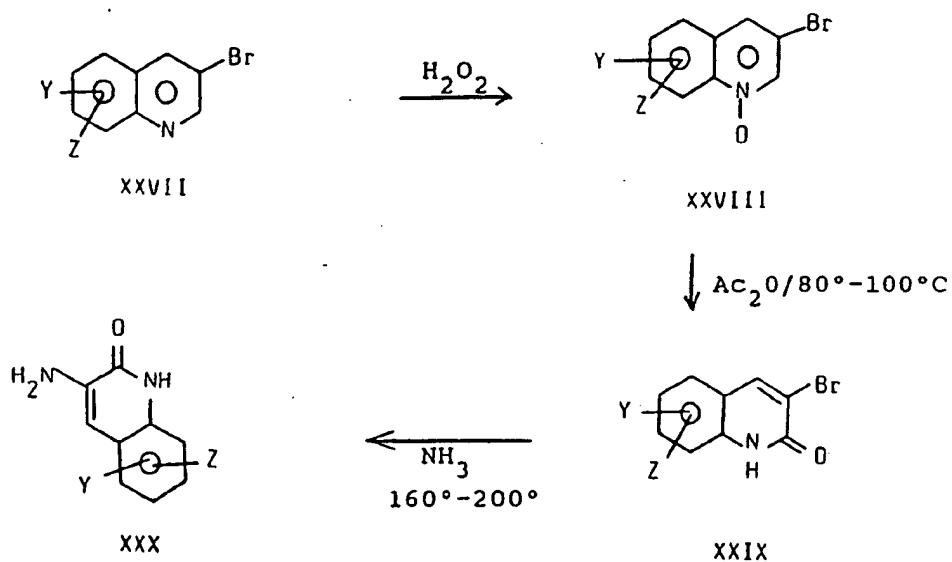


Die Reduktion zur analogen Verbindung der allgemeinen Formel IIb kann wie oben angegeben erfolgen.

Die Herstellung eines Amins HR^5 der allgemeinen Formel IIIa,

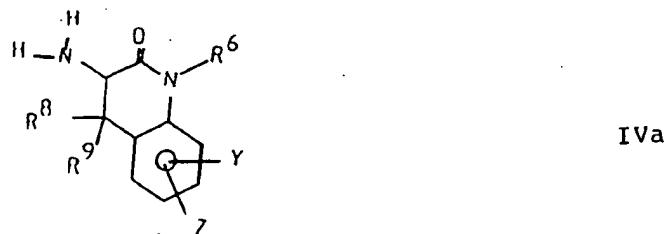


worin R^6 , Y und Z wie oben definiert sind, kann entsprechend G-Leclerc et al., J. Med. Chem. 29, 2427 (1986) erfolgen. Dazu wird substituiertes oder unsubstituiertes 3-Bromchinolin zunächst in das entsprechende N-oxid überführt, dann umgelagert zum Chinolin-2-on und schließlich mit Ammoniak unter Druck (im Bombenrohr) die Aminogruppe eingeführt:



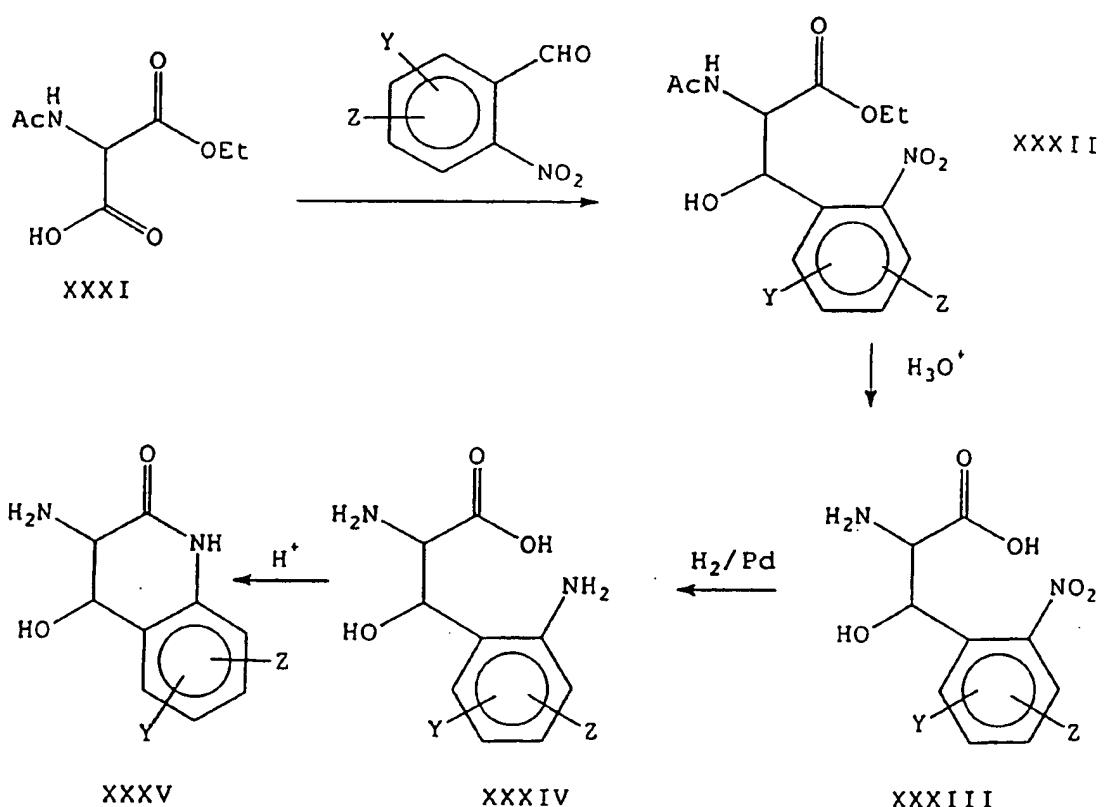
Die Einführung des Substituenten R^6 kann erfolgen, wie oben für die Verbindung IIa beschrieben.

Die Herstellung einer Verbindung HR^5 der allgemeinen Formel IVa,



60

worin R^6 wie oben definiert ist und R^8 Hydroxy und R^9 Wasserstoff ist, kann nach R. Weichert, Arkiv Kemi 25, 231 (1966) erfolgen. Dabei wird Acetaminomalonsäuremonoethylester mit substituiertem oder unsubstituiertem 2-Nitrobenzaldehyd umgesetzt, anschließend hydrolysiert, die Nitrogruppe reduziert und schließlich cyclisiert:



Die Einführung von R^6 erfolgt wie oben beschrieben.

Für die Herstellung einer Verbindung IVa, worin R⁹(C₁-C₅)-Alkoxy, Phenyl-(C₁-C₅)-alkyloxy, Naphthyl-(C₁-C₅)-alkyloxy oder (C₁-C₄)-alkylcarbonyl ist oder worin R⁸ und R⁹ zusammen für Sauerstoff oder -OCH₂CH₂O- stehen, kann die oben angegebene Verbindung IVa, worin R⁸ Wasserstoff und R⁶ Hydroxy ist, wie folgt umgesetzt werden:

- a) für die Herstellung einer Verbindung IVa, worin R⁹ Alkyloxy, Phenyl- oder Naphthylalkyloxy ist: Veretherung nach Williamson;
- b) für die Herstellung einer Verbindung IVa, worin R⁹ Alkylcarbonyl ist: Umsetzung mit dem entsprechenden Säureanhydrid;
- c) für die Herstellung einer Verbindung IVa, worin R⁸ und R⁹ zusammen für Sauerstoff stehen: Oxydation nach z.B. Oppenauer;
- d) für die Herstellung zur Verbindung IVa, worin R⁸ und R⁹ zusammen -OCH₂CH₂O- sind: Umsetzen der nach (c) erhaltenen Ketoverbindung mit Ethylenglycol.

Für die Herstellung des Amins der allgemeinen Formel H-R⁵, worin R⁷ Alkyl ist, werden die Verbindungen der allgemeinen Formeln IIa, IIb, IIIa und IVa alkyliert. Diese Alkylierung kann erfolgen, indem der exocyclische N zunächst durch z.B. Trifluoracetyl geschützt wird, die alkylierung mit z.B. Alkylbromid vorgenommen wird und danach die Schutzgruppe durch z.B. Hydrolyse abgespalten wird.

Pharmazeutische Zubereitungen:Infektionslösung

200 mg Wirksubstanz *
 1,2 mg Monokaliumdihydrogenphosphat = KH_2PO_4
 0,2 mg Dinatriumhydrogenphosphat = $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ } (Puffer)
 94 mg Natriumchlorid } (Isotonans)
 oder }
 520 mg Glucose
 4 mg Albumin (Proteasenschutz)
 q.s. Natronlauge }
 q.s. Salzsäure } ad pH 6
 ad 10 ml Wasser für Infektionszwecke

Infektionslösung

200 mg Wirksubstanz*
 94 mg Natriumchlorid
 oder
 520 mg Glucose
 4 mg Albumin
 q.s. Natronlauge }
 q.s. Salzsäure } ad pH 9
 ad 10 ml Wasser für Infektionszwecke

Lyophilisat

200 mg Wirksubstanz*
 520 mg Mannit (Isotonans/Gerüstbildner)
 4 mg Albumin

Lösungsmittel 1 für Lyophilisat
10 ml Wasser für Injektionszwecke
Lösungsmittel 2 für Lyophilisat
20 mg Polysorbat®80 = Tween®80
(oberflächenaktiver Stoff)
10 ml Wasser für Injektionszwecke

* Wirksubstanz: erfindungsgemäße
Verbindungen, z.B. die des
Beispiels 1 oder 201.

Dosis für Mensch von 67 kg: 1 bis 500 mg

Beispiel 1tert.-Butyloxycarbonyl-(2S)-2-naphthylalanyl-(2-methoxyphenyl)piperazid (I)

3.15 g tert.-Butyloxycarbonyl-L-2-naphthylalanin und 1.8 g N,N'-Carbonyldiimidazol wurden 2,5 Stunden in 100 ml THF gerührt. Es wurden 1.93 g 1-(2-Methoxyphenyl)piperazin zugegeben, 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann THF im Vakuum abdestilliert. Nach Aufnehmen in 100 ml Essigester wurde mit 10%iger KHCO₃-Lösung und Wasser extrahiert, die Essigesterphase über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt.

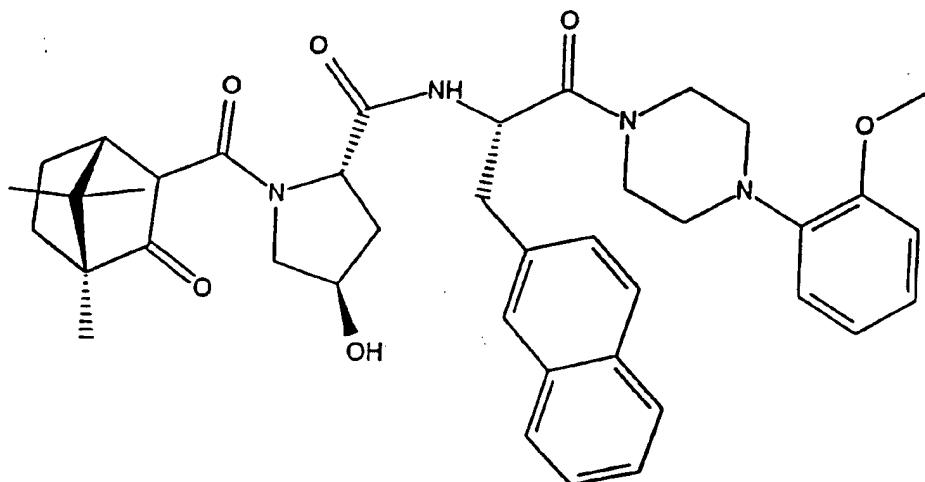
4.9 g farbloses Öl

tert.-Butyloxycarbonyl-(2S,4R)-4-hydroxyproyl-(2S)-2-naphthylalanyl-(2-methoxyphenyl)-piperazid(II)

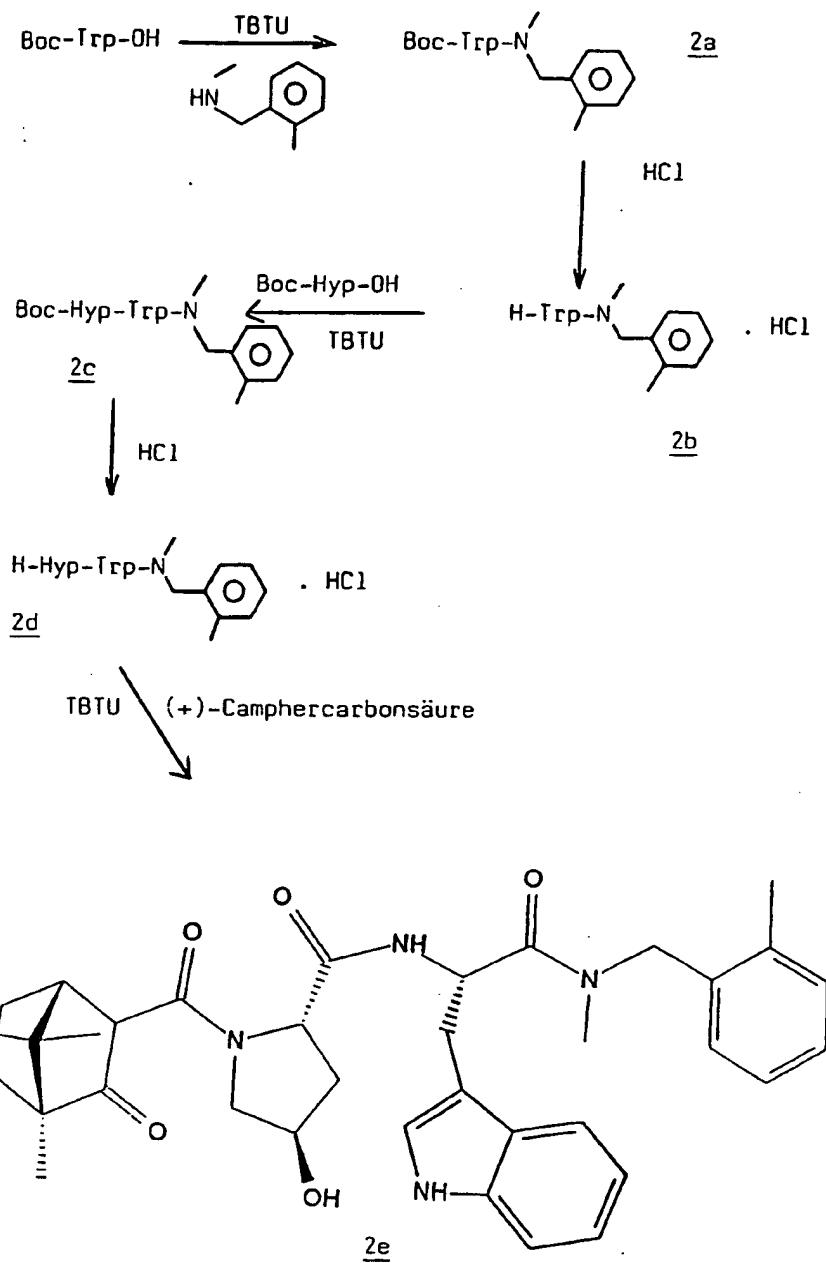
4.9 g I wurden in 50 ml Trifluoressigsäure/Dichlormethan (1:1) 45' bei Raumtemperatur gerührt, die Lösung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Essigester gelöst und je zweimal mit 10%iger KHCO₃-Lösung und Wasser extrahiert, die Essigester-Phase getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in 50 ml DMF/Dichlormethan (1:1) gelöst und mit 2.3 g tert.-Butyloxycarbonyl (2S,4R)-4-hydroxyprolin, 1.6 g 1-Hydroxybenzotriazol versetzt, mit 3 ml Diisopropylethylamin wurde auf pH 9.5 eingestellt und dann 3.8 g Tetramethyluroniumtetrafluoroborat zugegeben und 24 Stunden gerührt. Die Lösung wurde im Hochvakuum eingedampft, der Rückstand in Essigester aufgenommen und je zweimal mit 10%iger KHCO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung extrahiert, getrocknet und eingedampft.

5.4 g gelbes Öl (90 % der Theorie).

(+)-Campher-3-carbonyl-(2S,4R)-4-hydroxyprolyl(2S)-2-naphthylalanyl-(2-methoxyphenyl)piperazid



0.6 g II wurden mit 20 ml Trifluoressigsäure/Dichlormethan (1:1) 45' bei Raumtemperatur gerührt, eingedampft und mit Essigester aufgenommen, mit 10% KHCO₃-Lösung und Wasser extrahiert, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in 40 ml DMF/Dichlormethan (1:1) aufgenommen, mit 0.2 g (+)-Campher-3-carbonsäure, 0.16 g 1-Hydroxybenzotriazol, 1 ml Disopropylethylamin und 0.38 g Tetramethyluroniumtetrafluoroborat versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen wird in Essigester aufgenommen, je zweimal mit 10%iger KHCO₃-Lösung und Wasser extrahiert, getrocknet und eingedampft. Mit etherischer HCl wird das Hydrochlorid gefällt. 310 mg (45 % der Theorie).

Beispiel 2

Herstellung von 2a:

7.0 g Boc-L-Tryptophan (23 mMol) und 3.1 g N-Methyl-(o-methylbenzyl)-amin (23 mM) wurden in 200 ml DMF gelöst, mit 7.75 g TBTU (24 mM) versetzt und durch Zugabe von einigen Tropfen Triethylamin auf ca. pH 8 eingestellt. Nach 24 Stunden bei Raumtemperatur wurde im Vakuum zur Trockne eingeengt, der Rückstand in 300 ml Essigester aufgenommen, 3 x mit je 150 ml 0,5 n HCl ausgeschüttelt und 3 x mit je 150 ml

NaHCO₃-Lösung extrahiert. Die Essigesterphase wurde mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockne eingeengt, wobei 7.4 g 2a als elfenbeinfarbener Feststoff erhalten wurden. Fp.: 70-84°C.

$[\alpha]_D^{20} = + 34.3^\circ$ (MeOH)

Herstellung von 2b:

6,8 g 2a (16 mM) wurden mit 200 ml 4 n HCl in Dioxan versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde zur Trockne eingeengt, der Rückstand mit Ether verrührt, abgesaugt, mit Ether gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Es wurden 6,47 g des Hydrochlorids 2b als rosa Pulver erhalten.

Herstellung von 2c:

4,5 g 2b (12,6 mM) und 2,91 g Boc-(2S,4R)-Hydroxyprolin wurden in 120 ml DMF gelöst, mit 4,3 g TBTU (13,4 mM) versetzt und durch Zugabe von TEA wurde der pH-Wert auf ca. 8 eingestellt. Nach 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde zur Trockne eingeengt, in 400 ml Essigester aufgenommen, 3 x mit je 200 ml 0,5 n HCl und 3 x mit je 200 ml 1 n NaHCO₃-Lösung extrahiert und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeengt. Es wurden 6,33 g 2c als beigefarbene Festsubstanz erhalten.

Herstellung von 2d:

Es wurde die Boc-Schutzgruppe abgespalten wie bei der Herstellung von 2b beschrieben. Dabei wurden 4,7 g des Hydrochlorids 2d als beiges Pulver erhalten.

Herstellung von 2e:

1,2 g 2d (2,55 mM) und 0,5 g (+)-Camphercarbonsäure (2,55 mM) wurden mit 30 ml CH_2Cl_2 und 0,9 g TBTU (2,8 mM) vereinigt, durch Zugabe von TEA auf pH 8 eingestellt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zur Trockne eingeengt und der Rückstand über Kieselgel mittels $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9:1$ als Eluens chromatographiert. Die einheitlichen Fraktionen wurden eingeengt, wobei 0,49 g 2e als beiger Feststoff erhalten wurden:

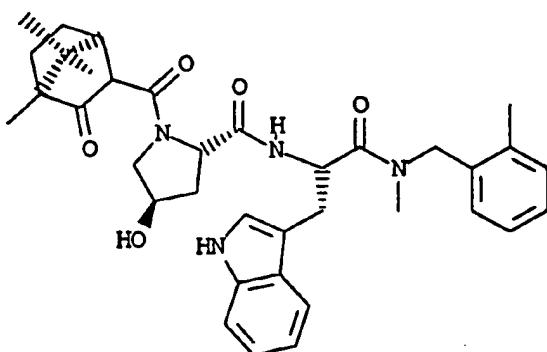
Fp.: 55-64 °C.

$$[\alpha]_D^{20} = -21,4^\circ \text{ (MeOH).}$$

Beispiel 3 (Verbindung 34)

Verbindung 2d

TBTU (-)-Camphercarbonsäure



Die Synthese von 2d erfolgte wie im Beispiel 2.

0,63 g 2d (1,34 mMol) und 0,26 g (-)-Camphercarbonsäure wurden in 25 ml DMF gelöst, der pH-Wert durch Zugabe von 0,38 ml TEA auf 8 gestellt, und 0,48 g TBTU zugegeben. Der Ansatz wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, und dann am Rotavapor zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde in Essigester gelöst und mit Essigester als Fließmittel über Kieselgel chromatographiert. Dabei wurde die obige Verbindung als weiße Festsubstanz erhalten. Ausbeute: 0,46 g.
Fp.: 125-144°C; $[\alpha]_D^{20} = -81,9^\circ$ (MEOH).

Analog können die anderen Verbindungen dieser Erfindung hergestellt werden, zum Beispiel die weiter oben angegebenen Verbindungen 1 bis 53.

Zusammenstellung von physikalischen Daten der Verbindungen 1 bis 56

Verbindung	Fp [°C]	
1	159-164	
2	55-64	
3	138-148	
4	148-152	
5	160-170	Zersetzung
6	178-184	
7	140-145	
8	145-155	
9	245-250	
10	182-186	
11	120-128	
12	165-176	Zersetzung
13	175-180	
14	200-215	
15	140-144	Zersetzung
16	141-145	
17	155-160	
18	160-165	
19	130-135	Zersetzung
20	143-147	Zersetzung
21	163-167	
22	194-197	
23	125-129	Zersetzung
24	140-148	
25	festes Öl	
26	138-146	
27	72-76	
28	132-138	
34	125-144	
42	139-143	
43	124	

44	134-136
45	111-118
46	120-142
47	120-140
48	108-110
55	132-136
56	118-123

Patentansprüche:

1. Aminosäurederivat der allgemeinen Formel I



oder dessen pharmazeutisch annehmbares Salz, worin

R^1 einen gesättigten oder teilweise gesättigten 6-Ring bedeutet, der aus 6 C-Atomen oder 5 C-Atomen und je einem O- oder N-Atom besteht, der in 2- oder 3-Stellung zu R^{11} eine Sauerstofffunktion trägt, die = 0, -OH oder $-O-(C_1-C_4\text{-Alkyl})$ ist,

wobei der Ring zusätzlich eine $-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$, $-C(C_2H_5)_2-$ oder $-CH_2-CH_2$ -Brücke enthalten kann,

oder zusätzlich zu dieser Brücke eine Bindung zwischen zwei nicht benachbarten C-Atomen enthalten kann,

und der so unverbrückte oder verbrückte Ring zusätzlich durch 1 bis 5 $(C_1-C_3\text{-Alkylgruppen})$ substituiert sein kann;

R^{11} $-C(O)-$, $-CH_2-C(O)-$, $-SO_2-$ oder $-CH_2-SO_2-$ bedeutet;

A^1 D- oder L-Alanin (Ala), (D- oder L-Valin (Val), D- oder L-Leucin (Leu), D- oder L-isoLeucin (Ile), D- oder L-Serin (Ser), D- oder L-Threonin (Thr), D- oder L-alloThreonin, D- oder L-Cystein (Cys), D- oder L-Methionin (Met), D- oder L-Phenylalanin (Phe), D- oder L-Tryptophan

(Trp), N-Formyl geschütztes Trp, D- oder L-Tyrosin (Tyr), D- oder L- Prolin (Pro), D- oder L-Didehydroprolin (Δ Pro) wie beispielsweise 3,4-Didehydroprolin (Δ (3,4)-Pro), D- oder L-Hydroxyprolin (Pro(OH)) wie beispielsweise 3-Hydroxyprolin (Pro(3OH)) und 4-Hydroxyprolin (Pro(4OH)), D- oder L-Azetidin-2-carbonsäure (Azt), D- oder L-Thioprolin (Tpr), D- oder L- Aminoprolin (Pro(NH₂)) wie beispielsweise 3-Aminoprolin (Pro(3NH₂)) und 4-Aminoprolin (Pro(4NH₂)), D- oder L- Pyroglutaminsäure (pGlu), D- oder L-2-Aminoisobuttersäure (Aib), D- oder L-2,3-Diaminopropionsäure, D- oder L-2,4-Diaminobuttersäure, D- oder L-Glutaminsäure (Glu), D- oder L-Asparaginsäure (Asp), D- oder L-Glutamin (Gln), D- oder L-Asparagin (Asn), D- oder L-Lysin (Lys), D- oder L-Arginin (Arg), D- oder L-Histidin (His), D- oder L-Ornithin (Orn), D- oder L-Hydroxypiperidincarbonsäure wie beispielsweise 5-Hydroxypiperidin-2-carbonsäure, D- oder L-Mercaptoprolin (Pro(SH)) wie beispielsweise 3-Mercaptoprolin (Pro(3SH)) und 4-Mercaptoprolin (Pro(4SH)), Tpr(O), Met(O), Tpr(O₂) oder Met(O₂), bedeutet und deren geometrische Isomere, wobei enthaltene Hydroxy- und Aminogruppen durch übliche Schutzgruppen (z.B. Acyl, Carbamoyl oder Aralkyl (insbesondere Benzyl) geschützt sein können;

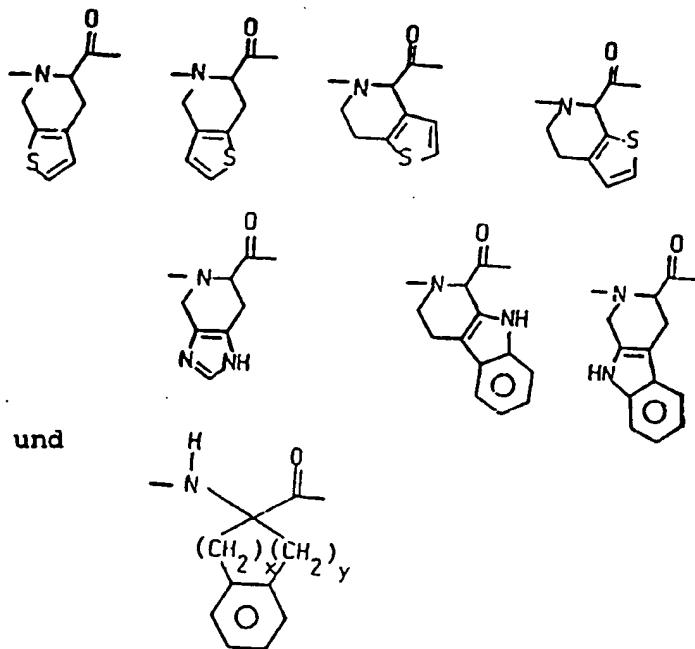
B die Gruppe - A² - NR²R³ - oder -R⁵ ist;

A² eine lipophile α -Aminosäure ist, die eine Phenyl-, 1-, 2- oder 3-fach substituierte Phenyl-, Heteroaryl-, Cyclohexyl- oder Cyclopentylgruppe, eine Naphthylgruppe oder eine Mono- oder Di-C₁₋₃-alkylaminogruppe enthält, und diese Ringgruppe bzw. Aminogruppe durch eine 1- bis 8-gliedrige Kette vom Backbone der Aminosäure getrennt ist, (wobei die Substituenten der Phenylgruppe unabhängig voneinander Halogen, Trihalogenomethyl, Alkoxy, Alkyl, Cyano oder 1-Pyrrolidinyl sind und wobei in der 1- bis 8-gliedrigen Kette die Glieder der Kette -CHR⁴, -C(O)-, -O-, -S- und/oder -NR⁴- sein können, die so angeordnet sind, daß sich eine der folgenden 3 Kettenarten ergibt
-(CHR⁴)₁₋₈
-(CHR⁴)_{0-p}-G¹-(CHR⁴)_{0-q}-
-(CHR⁴)_{1-p}-G²-(CHR⁴)_{0-q}-
worin G¹ -C(O)O- oder -C(O)-NR⁴- ist,
G² -O-, -S-, -NR⁴-C(O)-O-, -NR⁴-C(O)-,
-NR⁴-C(O)-NR⁴- oder -O-C(O)-NR⁴- ist
und p und q ganze Zahlen von 1 bis 6 sind,
die so gewählt werden, daß die Gesamtzahl der Kettenglieder 1 bis 8 ist,
und R⁴ für Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Aralkyl steht, wobei
Aryl für Phenyl, 1-, 2- oder 3-fach substituiertes Phenyl oder Naphthyl steht;
die Substituenten der Phenylgruppe unabhängig voneinander Halogen, Trihalogenomethyl, Alkoxy, Alkyl oder Cyano sind; und die Alkylgruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält;

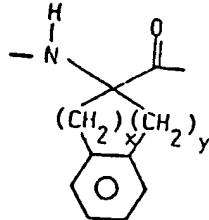
(wobei, wenn eine Kette mehr als eine -CHR⁴-Gruppe enthält, nur in einer dieser -CHR⁴-Gruppen R⁴ Alkyl, Aryl oder Aralkyl sein kann)

oder A² Leu, Ile, Nle, Val, Met

oder eine der Gruppen

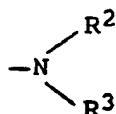


und

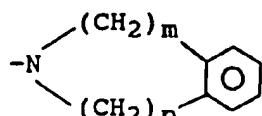


(worin x und y unabhängig voneinander 1 oder 2 sind) ist;

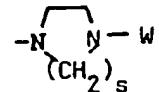
R² und R³ unabhängig voneinander Alkyl, Arylalkyl, Heteroaryl oder Hydroxy bedeuten (worin Aryl für Phenyl, 1, 2 oder 3-fach substituiertes Phenyl oder Naphthyl steht; die Substituenten der Phenylgruppe unabhängig voneinander Halogen, Trihalogenomethyl, Alkoxy, Alkyl, Alkylthio, Hydroxy, Nitro, Trifluormethoxy, Dialkylamino oder Cyano sind oder 2 benachbarte Positionen der Phenylgruppe durch -O-(CH₂)₁ oder 2-O- verbunden sind; Heteroaryl für Indolyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Imidazolyl oder Thienyl steht; und die Alkyl- bzw. Alkoxygruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält) oder die Gruppe



einen Ring der allgemeinen Formel

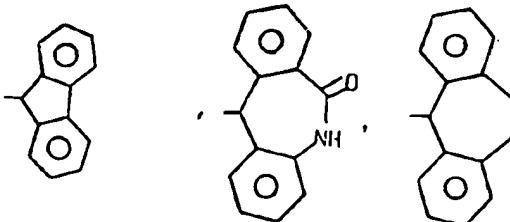


oder

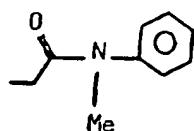


bedeuten, worin m und n je 0, 1, 2 oder 3 sind, wobei deren Summe 2, 3, 4 oder 5 ergibt, s 2 oder 3 ist,

W die Gruppe

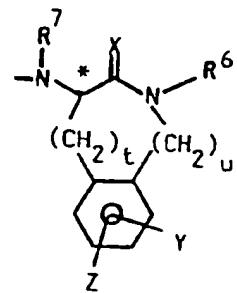


$(CH_2)_{0-2}$ -Aryl, $CH(Aryl)_2$, Cyclopentyl,
 $(CH_2)_{0-2}$ -Cyclohexyl, Pyridyl oder



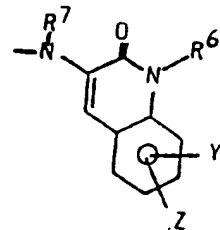
ist, (worin Aryl für Phenyl, 1, 2 oder 3-fach substituiertes Phenyl oder Naphthyl steht; die Substituenten der Phenylgruppe unabhängig voneinander Halogen, Trihalogenomethyl, Alkoxy, Alkyl, Cyano, Hydroxy, Nitro, $-CO_2CH_3$, $-CO_2C_2H_5$ oder Alkylthio sind oder 2 benachbarte Positionen der Phenylgruppe durch $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$ verbunden sind und Alkyl 1 bis 3 C-Atome enthält);

R^5 für ein Amin der Formel



II

oder



III

steht, worin

R^6 für Aralkyl, Diarylalkyl (in diesen Gruppen ist Aryl Phenyl oder Naphthyl und Alkyl (C_1-C_5)-Alkyl)), Heteroaryl- (C_1-C_5) -alkyl (worin Heteroaryl 2-, 3- oder 4-Pyridyl oder 2- oder 3-Thienyl ist), Phenylamino- (C_1-C_5) -alkyl, Naphthylamino- (C_1-C_5) -alkyl oder N-Phenylalkylpiperidinyl (worin die angeführten Phenylgruppen unsubstituiert sind oder 1, 2 oder 3 Substituenten enthalten, die unabhängig voneinander (C_1-C_5)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, (C_1-C_5)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy, Dimethylamin, Halogen, Trifluormethyl, -CN oder OCF_3 sind) steht;

R_7 für Wasserstoff oder (C_1-C_5) -Alkyl steht;

X für O oder H_2 steht;

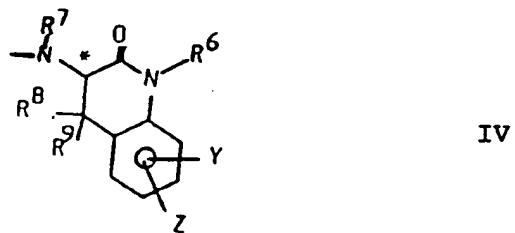
Y und Z unabhängig voneinander für Wasserstoff (C_1-C_5)-Alkyl, (C_1-C_5)-Alkoxy, Benzyloxy (worin die Phenylgruppe unsubstituiert ist oder 1, 2 oder 3 Substituenten enthält, die unabhängig voneinander (C_1-C_5)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, (C_1-C_5)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy, Dimethylamin, Halogen, Trifluormethyl, -CN oder OCF_3 sind), OCF_3 , Halogen, CF_3 , CN, CH_2NH_2 , $CONH_2$,

$N-(C_1-C_5\text{-Alkyl})_2$,
 $NH-(C_1-C_4\text{-alkyl})\text{carbonyl}$,
 $N-(C_1-C_5\text{-Alkyl})\text{-}N-(C_1-C_4\text{-alkyl})\text{carbonyl}$,
 NH₂ oder NH-(C₁-C₅)-Alkyl stehen oder wenn Y
 und Z vicinal zueinander stehen, diese zusammen
 $-\text{OCH}_2\text{O}-$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ oder $(\text{CH})_4$ bedeuten;

t und u eine der folgenden Bedeutungen haben

- (a) t und u null
- (b) t eins und u null
- (c) t und u je eins
- (d) t zwei und u null;

und wenn t eins und u null ist, R⁵ auch für ein Amin der Formel IV



steht, worin

R⁶, R⁷, Y und Z die oben genannte Bedeutung haben und

R⁸ für Wasserstoff steht und R⁹ für Hydroxy, (C₁-C₅)-Alkoxy, Phenyl-(C₁-C₅)-alkyloxy, Naphthyl-(C₁-C₅)-alkyloxy oder (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl, oder worin

R⁸ und R⁹ zusammen für Sauerstoff oder $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ stehen;

und die Chiralität an C* R oder S bedeuten kann.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin

R¹ und R¹¹ wie in Anspruch 1 definiert sind,
A¹ D- oder L-Alanin (Ala), (D- oder L-Valin (Val), D- oder L-Leucin (Leu), D- oder L-isoLeucin (Ile), D- oder L-Serin (Ser), D- oder L-Threonin (Thr), D- oder L-alloThreonin, D- oder L-Cystein (Cys), D- oder L-Methionin (Met), D- oder L-Phenylalanin (Phe), D- oder L-Tryptophan (Trp), N-Formyl geschütztes Trp, D- oder L-Tyrosin (Tyr), D- oder L- Prolin (Pro), D- oder L-Didehydroprolin (Δ Pro) wie beispielsweise 3,4-Didehydroprolin (Δ (3,4)-Pro), D- oder L-Hydroxyprolin (Pro(OH)) wie beispielsweise 3-Hydroxyprolin (Pro(3OH)) und 4-Hydroxyprolin (Pro(4OH)), D- oder L-Azetidin-2-carbonsäure (Azt), D- oder

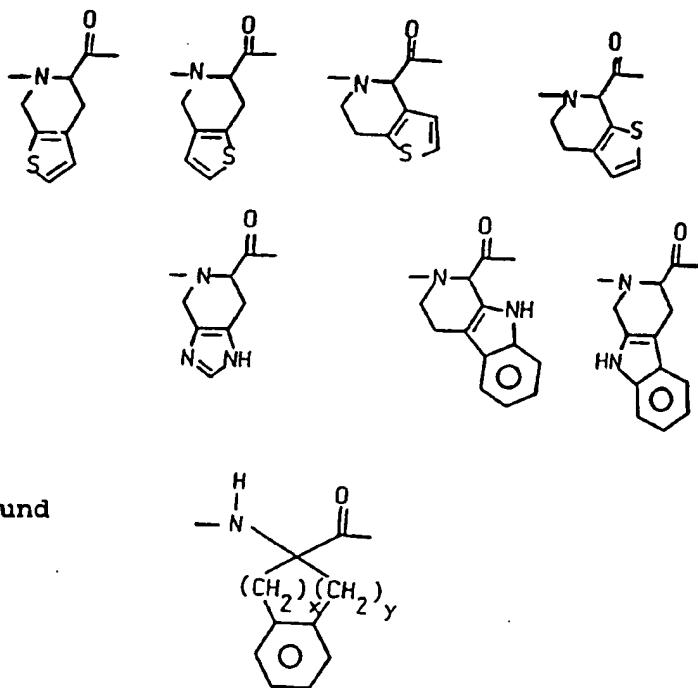
L-Thioprolin (Tpr), D- oder L- Aminoprolin (Pro(NH₂)) wie beispielsweise 3-Aminoprolin (Pro(3NH₂)) und 4-Aminoprolin (Pro(4NH₂)), D- oder L- Pyroglutaminsäure (pGlu), D- oder L-2-Aminoisobuttersäure (Aib), D- oder L-2,3-Diaminopropionsäure, D- oder L-2,4-Diaminobuttersäure, D- oder L-Glutaminsäure (Glu), D- oder L-Asparaginsäure (Asp), D- oder L-Glutamin (Gln), D- oder L-Asparagin (Asn), D- oder L-Lysin (Lys), D- oder L-Arginin (Arg), D- oder L-Histidin (His), D- oder L-Ornithin (Orn), D- oder L-Hydroxypiperidincarbonsäure wie beispielsweise 5-Hydroxypiperidin-2-carbonsäure, D- oder L-Mercaptoprolin (Pro(SH)) wie beispielsweise 3-Mercaptoprolin (Pro(3SH)) und 4-Mercaptoprolin (Pro(4SH)), Tpr(O), Met(O), Tpr(O₂) oder Met(O₂), bedeutet und deren geometrische Isomere, wobei enthaltene Hydroxy- und Aminogruppen durch übliche Schutzgruppen (z.B. Acyl, Carbamoyl oder Aralkyl (insbesondere Benzyl) geschützt sein können;

und wenn B die Gruppe - A² - NR²R³ ist

A² • eine lipophile Aminosäure ist, die eine Phenyl-, 1-, 2- oder 3-fach substituierte Phenyl-, Heteroaryl-, Cyclohexyl- oder Cyclopentylgruppe oder eine Mono- oder Di-C₁₋₃-alkylaminogruppe enthält, und diese Ringgruppe bzw. Aminogruppe durch eine 1- bis 8-gliedrige Kette vom Backbone der Aminosäure

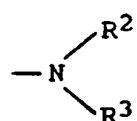
getrennt ist, (wobei die Substituenten der Phenylgruppe unabhängig voneinander Halogen, Trihalogenomethyl, Alkoxy, Alkyl, Cyano oder 1-Pyrrolidinyl sind und die Kette wie in Anspruch 1 definiert ist) oder A² Leu, Ile, Nle, Val, Met

oder eine der Gruppen



(worin x und y unabhängig voneinander 1 oder 2 sind) ist;

R^2 und R^3 unabhängig voneinander Alkyl, Arylalkyl, Heteroaryl oder Hydroxy bedeuten (worin Aryl für Phenyl, 1, 2 oder 3-fach substituiertes Phenyl oder Naphthyl steht; die Substituenten der Phenylgruppe unabhängig voneinander Halogen, Trihalogenomethyl, Alkoxy, Alkyl oder Cyano sind; Heteroaryl für Indolyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Imidazolyl oder Thienyl steht; und die Alkyl- bzw. Alkoxygruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält) oder die Gruppe

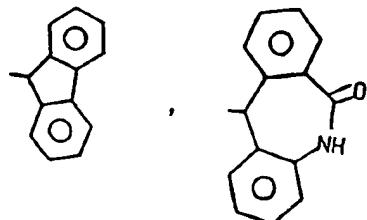


einen Ring der allgemeinen Formel



bedeuten, worin m , n und s wie in Anspruch 1 definiert sind, und

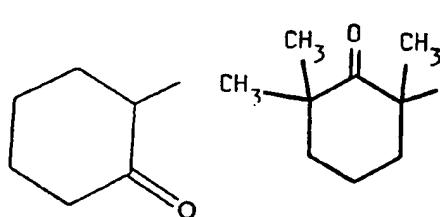
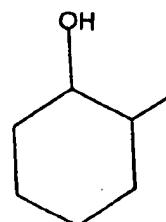
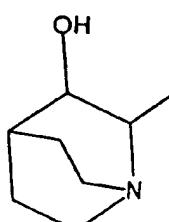
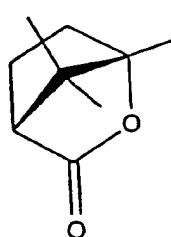
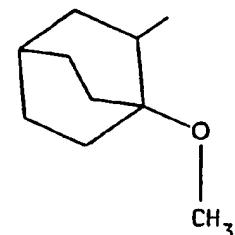
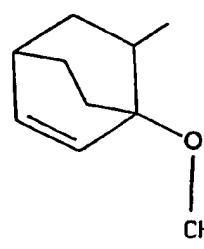
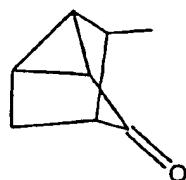
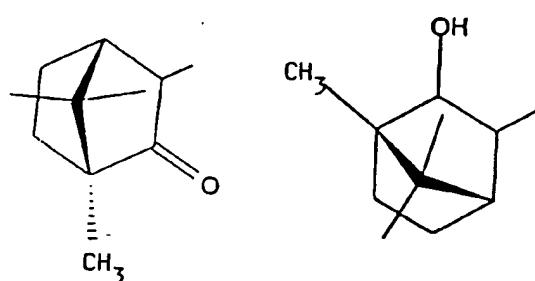
W die Gruppe



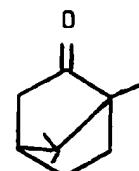
$-(CH_2)_{0-2}\text{-Aryl}$, $CH(Aryl)_2$, Cyclopentyl oder $(CH_2)_{0-2}\text{-Cyclohexyl}$

ist, (worin Aryl für Phenyl, 1, 2 oder 3-fach substituiertes Phenyl oder Naphthyl steht; die Substituenten der Phenylgruppe unabhängig voneinander Halogen, Trihalogenomethyl, Alkoxy, Alkyl oder Cyano sind).

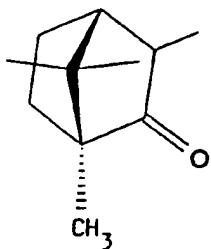
3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, worin



oder



vorzugsweise

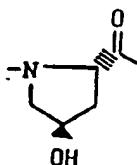


ist und/oder

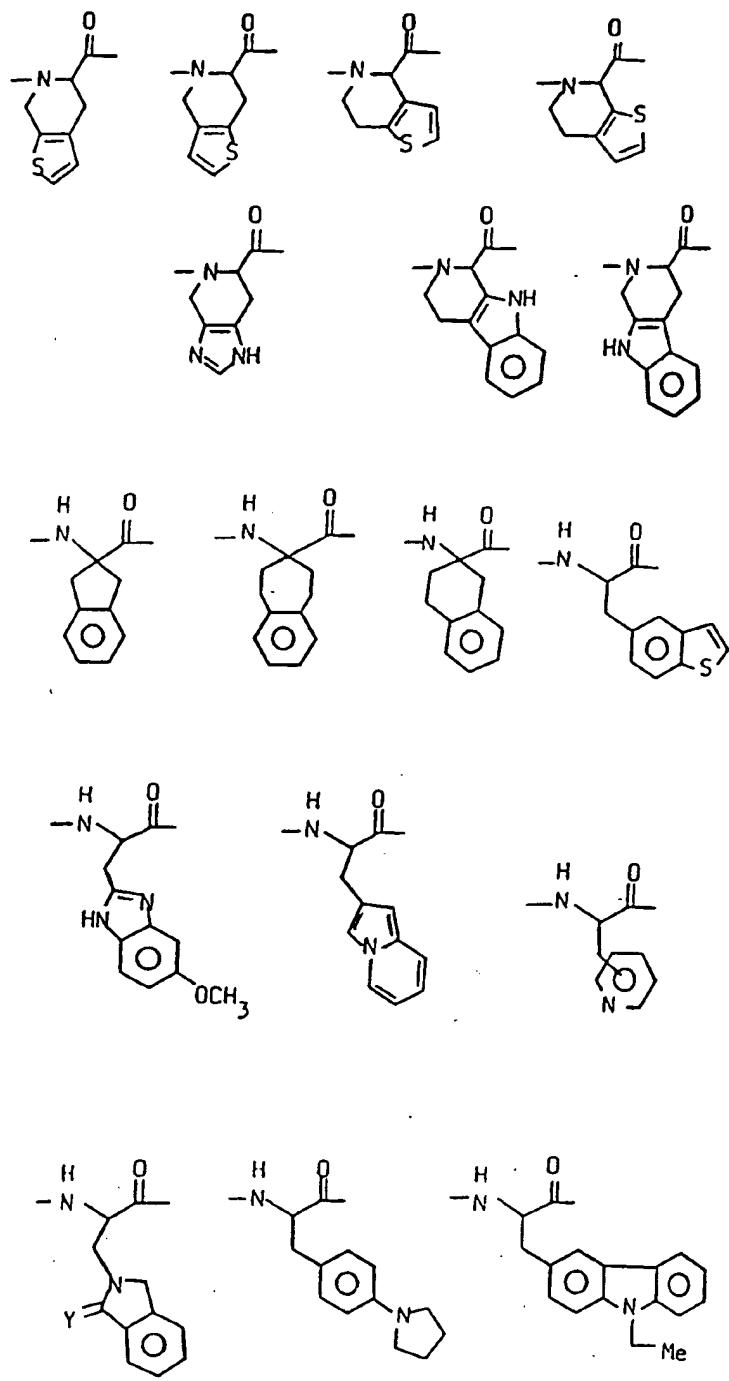
R¹¹ - CH₂SO₂- oder vorzugsweise -C(O)- ist.

4. Verbindung nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin A¹ eine Aminosäure ist, die eine oder 2 polare funktionelle Gruppe(n) in der Seitenkette trägt, wie OH, COOH, NH₂, Guanidin, CONH₂, SH.

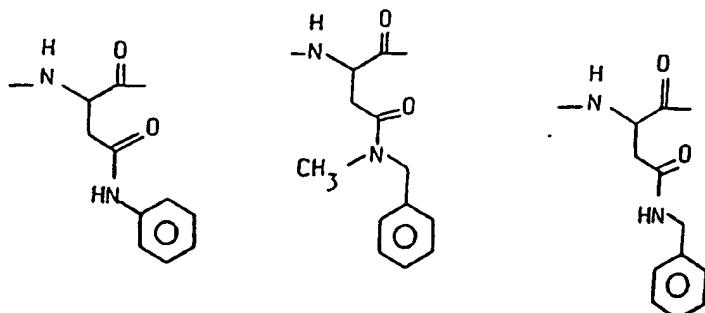
5. Verbindung nach Anspruch 4, worin die funktionelle Gruppe in der Seitenkette von A¹ OH ist.
6. Verbindung nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin A¹ Ser, Thr, Trp(For) oder Tyr ist.
7. Verbindung nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin A¹ Pro oder 4-Hydroxyprolin ist.
8. Verbindung nach Anspruch 7, worin A¹ 4-Hydroxyprolin mit 2-S-Konfiguration ist, insbesondere



9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1-8, worin A² für eine acyclische oder cyclische Aminosäure wie (O-Benzyl)Ser, (O-subst. Benzyl)Ser, (O-Benzyl)Thr, Cyclohexylalanin, Homophenylalanin, 3-(1-Pyrrolyl)-alanin, 3-(2,5-Dimethyl-1-pyrrolyl)alanin, 3-(1-Indolyl)alanin, 2-Amino-4-(1-Pyrrolyl)-buttersäure, 2-Amino-5-(1-Pyrrolyl)valeriansäure, 2-Amino-6-(1-Pyrrolyl)capronsäure, Leu, Lys(Z), 3-(2-Thienyl)alanin, 3-(3-Benzothienyl)alanin, 3-(1-Isoindolinonyl)alanin, (O-Benzyl)Asp, (O-Benzyl)Glu, Trp, (N-Me)Trp, His, 3-(2-Thiazolyl)-alanin, 3-Dimethylamino-alanin, -(O-Methyl)Tyr oder 2-Naphthylalanin,



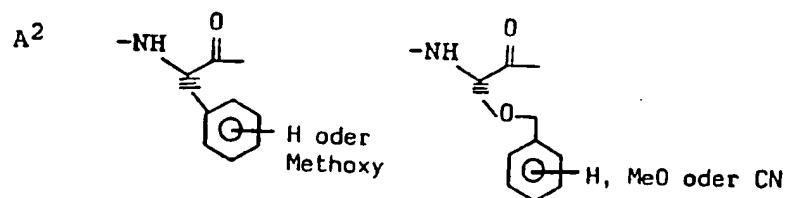
$Y = H_2$ oder 0

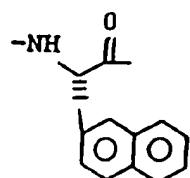


wobei die in den Aminosäuren enthaltenen Phenylgruppen 1-, 2- oder 3-fach substituiert sein können und die Substituenten unabhängig voneinander Halogen, Trihalogenomethyl, Alkoxy, Alkyl oder Cyano sind, die Alkyl- bzw. Alkoxygruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, und

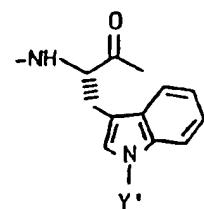
wobei die angegebenen Aminosäuren vorzugsweise in S-Konfiguration vorliegen.

10. Verbindung nach Anspruch 9, worin





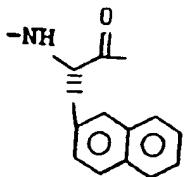
oder



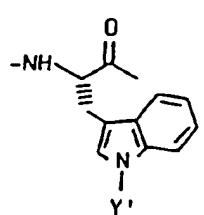
Y' = H oder Me

ist.

11. Verbindung nach Anspruch 10, worin
 A^2



oder

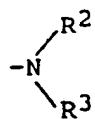


und Y' H ist.

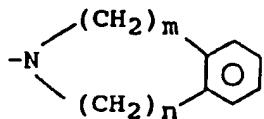
12. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, worin
 R^2 und R^3 unabhängig voneinander Methyl,
Benzyl, Phenethyl (wobei die darin enthaltenen
Phenylgruppen durch eine oder zwei Methyl- oder
Methoxygruppen substituiert sind) oder
Pyridylmethyl ist.

13. Verbindung nach Anspruch 12, worin R^3
2-Methylbenzyl ist.

14. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, worin
die Gruppe

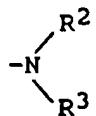


einen Ring

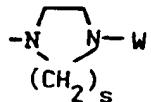


bedeutet, worin m 1 ist und n 1 oder 2.

15. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, worin die Gruppe



einen Ring



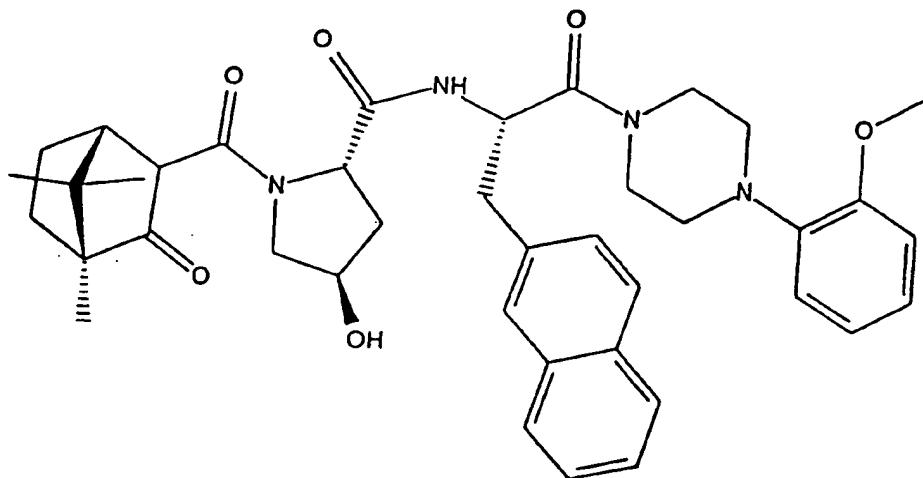
bedeutet, worin s 2 oder 3 ist (vorzugsweise 2) und W wie in Anspruch 1 definiert ist.

16. Verbindung nach Anspruch 15, worin W Cyclohexyl, Phenyl, CH(Phenyl)2 Naphthyl oder Pyridyl ist, worin die Phenylgruppen substituiert sind.

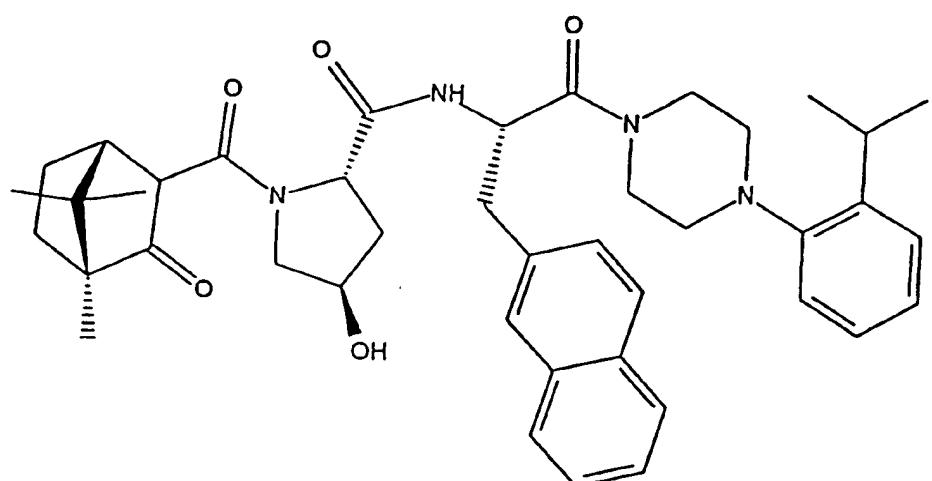
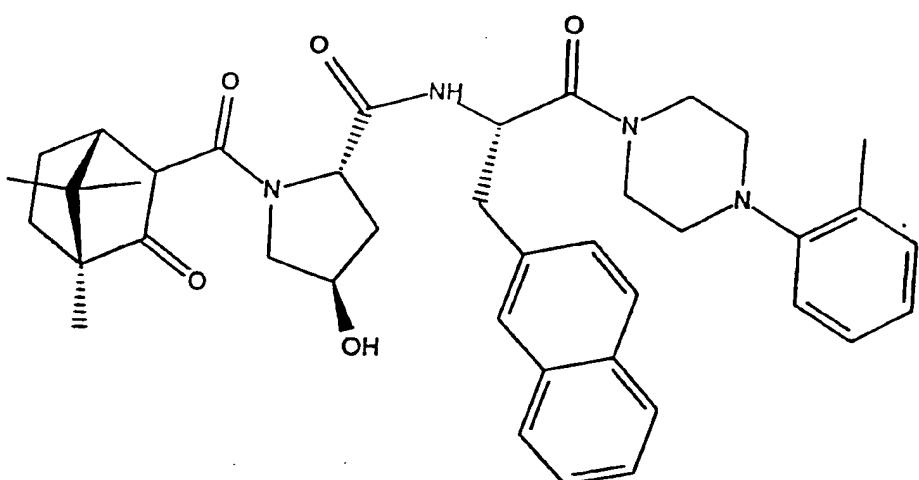
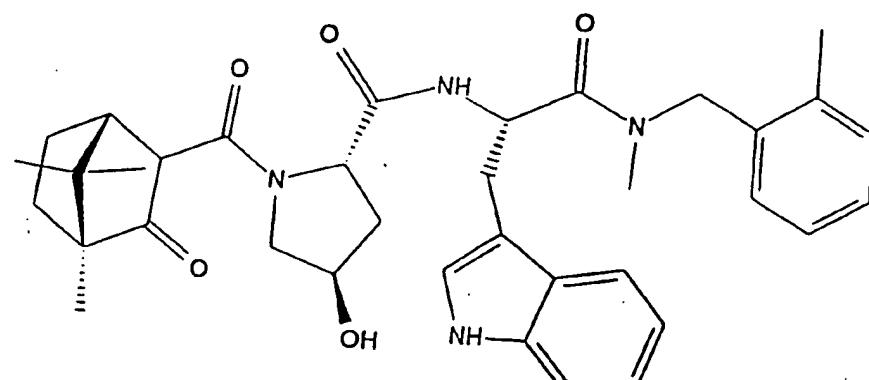
17. Verbindung nach Anspruch 16, worin wenn W Phenyl ist, dieses monosubstituiert ist durch Halogen, Alkoxy, Alkyl, Cyano, Hydroxy, Nitro, -CO2CH3, -CO2C2H5 oder Alkylthio.

18. Verbindung nach Anspruch 17, worin der Substituent der Phenylgruppe Methoxy, Chlor, Methyl, Ethyl, Cyano, Hydroxy, Nitro oder Methylthio, vorzugsweise Methoxy, Chlor, Methyl, Cyano oder Methylthio ist.

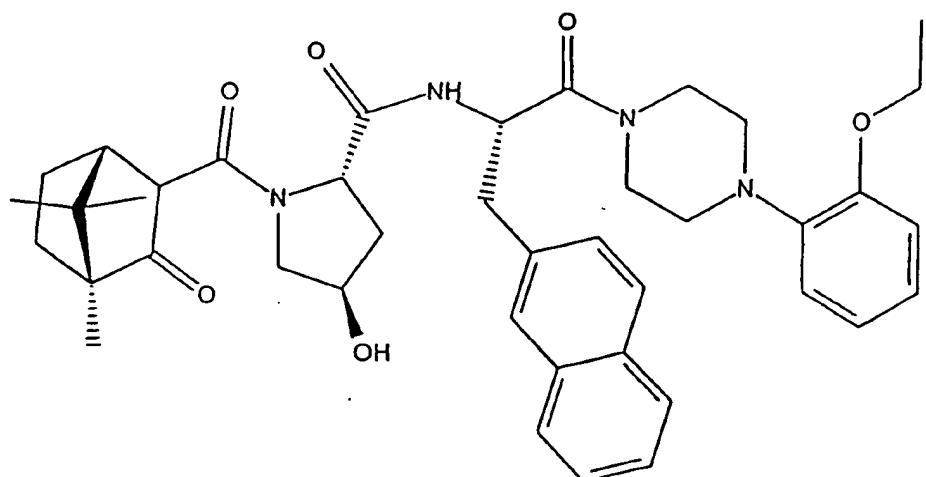
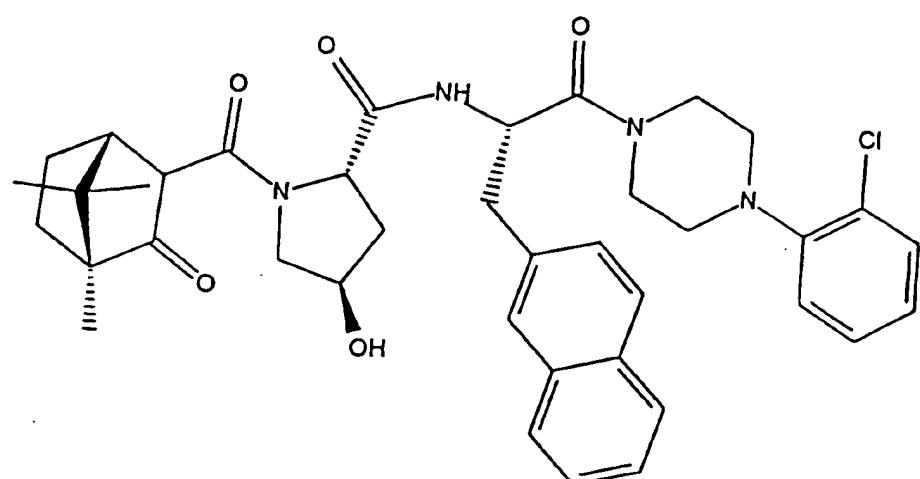
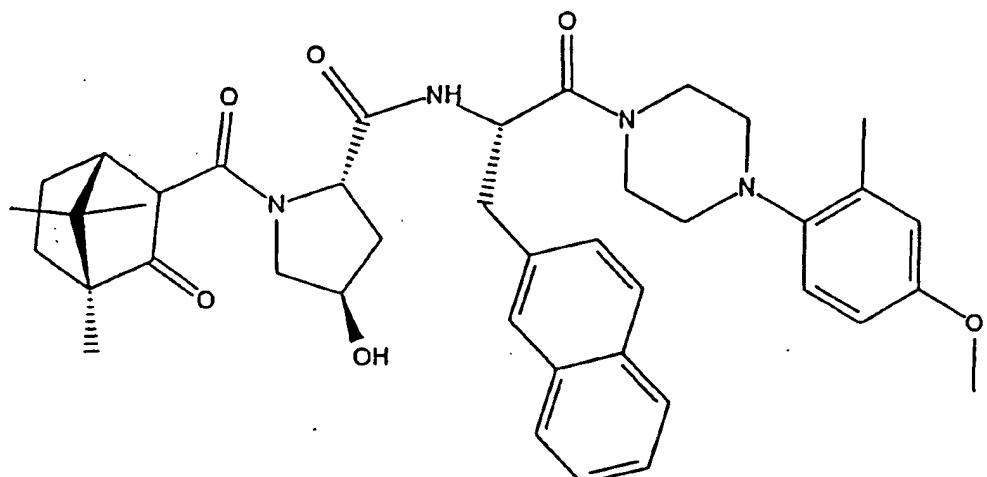
19. Verbindung nach Anspruch 17 oder 18, worin der Substituent der Phenylgruppe in Position 2 ist.
20. Verbindung nach Anspruch 16, worin wenn W die Gruppe $-\text{CH}(\text{Phenyl})_2$ ist, die Phenylgruppen je durch ein Halogen substituiert sind, vorzugsweise durch Fluor.
21. Verbindung nach Anspruch 16 oder 20, worin in der $-\text{CH}(\text{Phenyl})_2$ -gruppe die beiden Phenylgruppen identisch substituiert sind, vorzugsweise in p-Stellung.
22. Verbindung nach Anspruch 1, die



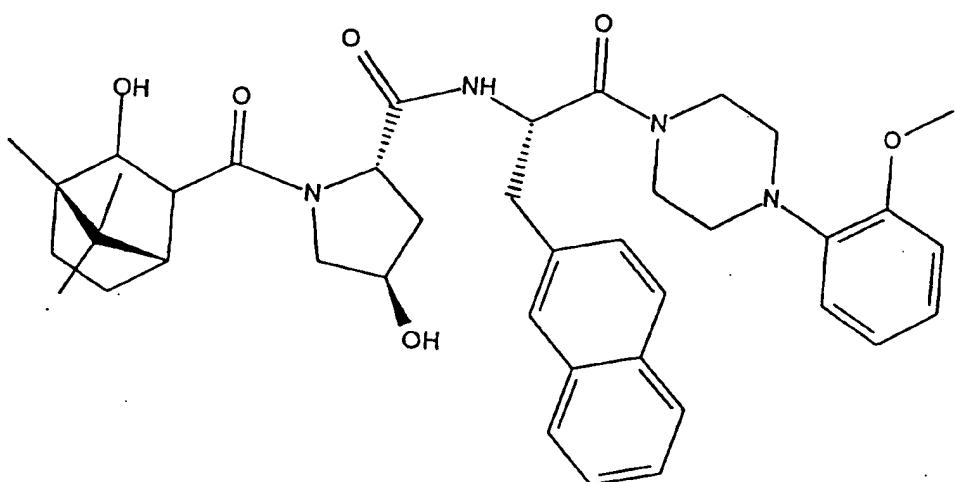
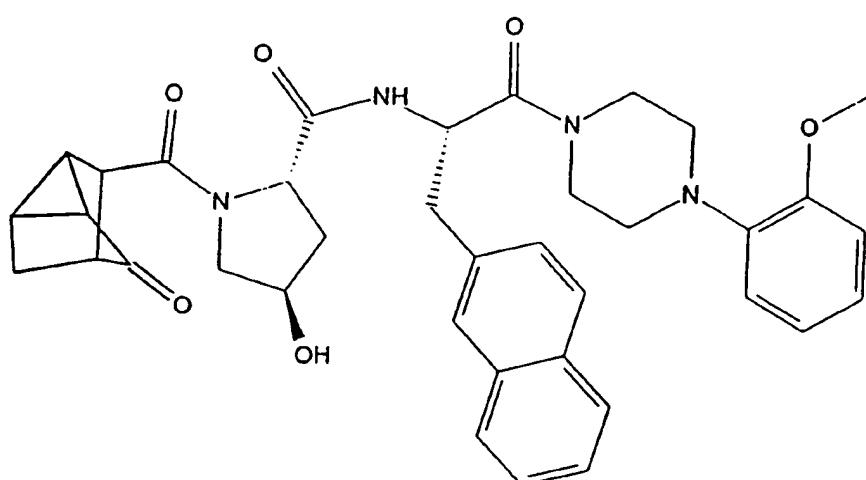
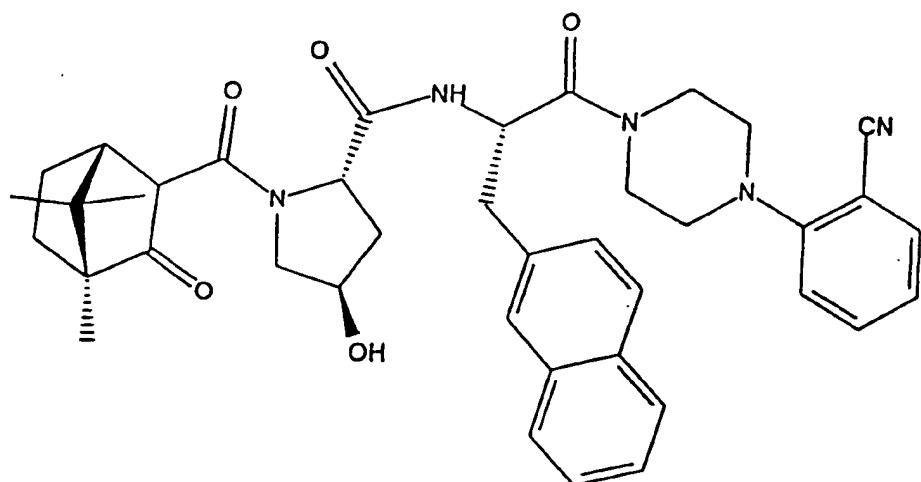
92



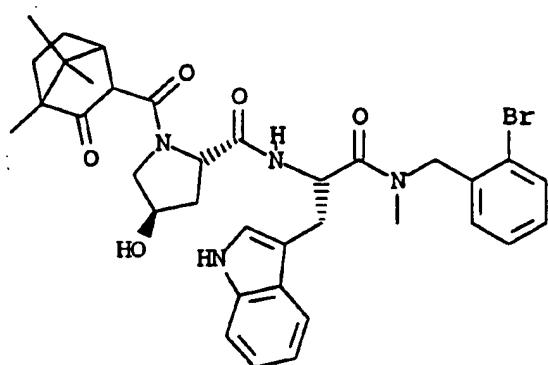
93



94

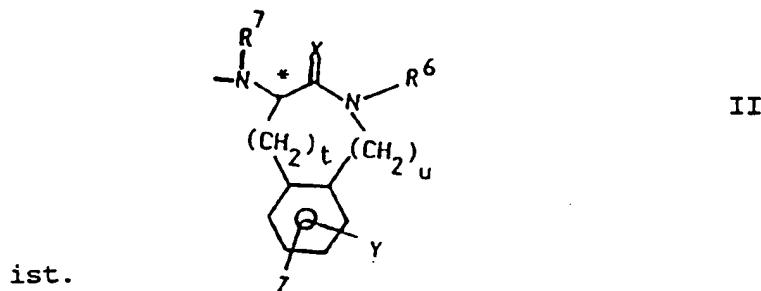


oder



ist oder deren pharmazeutisch annehmbares Salz.

23. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, worin R⁵ eine Gruppe der allgemeinen Formel II



24. Verbindung nach Anspruch 23, worin t eins und u null oder t zwei und u null oder t und u je eins ist, und R⁶, R⁷, X, Y und Z wie in Anspruch 1 definiert sind.

25. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, 23 und 24, worin R⁶ Benzyl oder Methoxybenzyl ist.

26. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 und 23 bis 25, worin R⁷ Wasserstoff ist.

27. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 und 23 bis 26, worin X Oxo ist.
28. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 und 23 bis 27, worin Y und Z unabhängig voneinander Methoxy, Wasserstoff, CF_3 oder tert. Butyl sind oder zusammen $-(CH)_4-$ bedeuten.
29. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 28 oder deren Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man nach bekannten Methoden schrittweise die jeweiligen Aminosäuren, beziehungsweise Peptidderivateilsequenzen, Säuren und Amine kondensiert und die so erhaltene Verbindung in freier Form oder in Form des gewünschten Salzes isoliert.
30. Pharmazeutische Zubereitung enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 28.
31. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Therapie von und zur Vorbeugung gegenüber Neurokinin-vermittelten Krankheiten.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 95/01691

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07K5/06 A61K38/05

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO,A,94 05693 (BOEHRINGER INGELHEIM) 17 March 1994 Claims; Examples 167, 170, 172-181 -----	1-31
Y	EP,A,0 482 539 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO.) 29 April 1992 Claims -----	1-31
Y	EP,A,0 443 132 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO.) 28 August 1991 Claims -----	1-31

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 September 1995

Date of mailing of the international search report

05.10.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hermann, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 95/01691

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO-A-9405693	17-03-94	DE-A-	4243496	10-03-94
		DE-A-	4315437	10-11-94
		AU-B-	4954793	29-03-94
		BG-A-	98793	28-04-95
		CA-A-	2120956	17-03-94
		CN-A-	1086222	04-05-94
		CZ-A-	9401276	16-11-94
		EP-A-	0610487	17-08-94
		FI-A-	941987	29-04-94
		JP-T-	7501085	02-02-95
		NO-A-	9416111	02-05-94
EP-A-0482539	29-04-92	AU-B-	647534	24-03-94
		AU-A-	8592591	30-04-92
		CN-A-	1060848	06-05-92
		JP-A-	4297492	21-10-92
		US-A-	5420297	30-05-95
EP-A-443132	28-08-91	AU-B-	640185	19-08-93
		AU-A-	6801090	27-06-91
		CN-A-	1064080	02-09-92
		DE-D-	69005286	27-01-94
		DE-T-	69005286	21-04-94
		ES-T-	2060910	01-12-94
		FI-B-	93548	13-01-95
		JP-A-	4210996	03-08-92
		NO-B-	177535	26-06-95

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internation: Aktenzeichen
PCT/EP 95/01691

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07K5/06 A61K38/05

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07K A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO,A,94 05693 (BOEHRINGER INGELHEIM) 17.März 1994 * Ansprüche; Beispiele 167, 170, 172-181 * ---	1-31
Y	EP,A,0 482 539 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO.) 29.April 1992 * Ansprüche * ---	1-31
Y	EP,A,0 443 132 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO.) 28.August 1991 * Ansprüche * -----	1-31

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. September 1995

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

05.10.95

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hermann, R

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internation	Aktenzeichen
PCT/EP	95/01691

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO-A-9405693	17-03-94	DE-A-	4243496	10-03-94
		DE-A-	4315437	10-11-94
		AU-B-	4954793	29-03-94
		BG-A-	98793	28-04-95
		CA-A-	2120956	17-03-94
		CN-A-	1086222	04-05-94
		CZ-A-	9401276	16-11-94
		EP-A-	0610487	17-08-94
		FI-A-	941987	29-04-94
		JP-T-	7501085	02-02-95
		NO-A-	9416111	02-05-94
EP-A-0482539	29-04-92	AU-B-	647534	24-03-94
		AU-A-	8592591	30-04-92
		CN-A-	1060848	06-05-92
		JP-A-	4297492	21-10-92
		US-A-	5420297	30-05-95
EP-A-443132	28-08-91	AU-B-	640185	19-08-93
		AU-A-	6801090	27-06-91
		CN-A-	1064080	02-09-92
		DE-D-	69005286	27-01-94
		DE-T-	69005286	21-04-94
		ES-T-	2060910	01-12-94
		FI-B-	93548	13-01-95
		JP-A-	4210996	03-08-92
		NO-B-	177535	26-06-95